FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900 — THÈSE — N° 257

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 21 février 1900, à 1 heure

Par LÉON BERNARD

Né à Paris, le 19 mai 1872
Ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris
(Médaille d'argent, 1899)

LES FONCTIONS DU REIN

DANS

LES NÉPHRITES CHRONIQUES

Président : M. LANDOUZY, *professeur.*
Juges : MM. GAUCHER, WIDAL, MÉRY, *agrégés.*

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900 — THÈSE — N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 21 février 1900, à 1 heure

Par Léon BERNARD

Né à Paris, le 19 mai 1872
Ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris
(Médaille d'argent, 1899)

LES FONCTIONS DU REIN

DANS

LES NÉPHRITES CHRONIQUES

Président : M. LANDOUZY, *professeur*.
Juges : MM. GAUCHER, WIDAL, MÉRY, *agrégés*.

ACAD. MEDICAL BIBL.

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DEBOVE. HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	BERGER.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	LANDOUZY.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BRISSAUD.
Pathologie comparée et expérimentale	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	POTAIN. JACCOUD. HAYEM. DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FOURNIER
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY
Clinique des maladies nerveuses	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DUPLAY. LE DENTU TILLAUX. TERRIER.
Clinique ophtalmologique	PANAS.
Clinique des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchement	PINARD. BUDIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DESGREZ.	LEJARS.	THIERY.
ALBARRAN.	DUPRÉ.	LEPAGE.	THIROLOIX.
ANDRÉ.	FAURE.	MARFAN.	THOINOT.
BONNAIRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BROCA (Aug.).	GILLES DE LA TOURETTE	MENETRIER.	VARNIER.
BROCA (André).	HARTMANN.	MERY.	WALLICH.
CHARRIN.	LANGLOIS.	ROGER.	WALTHER.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	SEBILEAU.	WIDAL.
Pierre DELBET.	LEGUEU.	TEISSIER.	WURTZ.

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Secrétaire de la Faculté : PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émise ans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme pro pres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

227

A MES PARENTS

A MES FRÈRE ET SŒUR

A M. le Docteur J. ALBARRAN

Professeur agrégé à la Faculté de médecine, chirurgien des hôpitaux

Hommage d'impérissable reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LANDOUZY

A M. LE PROFESSEUR GUYON

Membre de l'Institut

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE

DE M. LE PROFESSEUR HANOT

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX :

MM. LES PROFESSEURS LANDOUZY et GRANCHER.

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS MARFAN et GAUCHER.

MM. LES DOCTEURS BROCQ et COMBY.

A MES MAITRES DU LABORATOIRE DES TRAVAUX PRATIQUES D'HISTOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE :

M. LE PROFESSEUR MATHIAS-DUVAL.

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS LAUNOIS et RETTERER.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUPRÉ.

A M. LE DOCTEUR CHEVALIER.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547226_0021

INTRODUCTION

« Le complexus morbide auquel nous donnons communément le nom de maladie de Bright est un de ceux qui ont le plus exercé la sagacité des médecins. De longs et laborieux efforts ont accumulé d'immenses matériaux autour de cette question, mais au fur et à mesure que l'étude patiente creusait plus profondément le sujet et agrandissait le domaine des faits, les obscurités, les controverses, les incertitudes se sont multipliées ; d'autre part, dans l'entraînement du travail il est arrivé d'émettre des conceptions erronées sur lesquelles il est, je crois, temps de revenir. C'est dans cette conviction que j'ai entrepris ce travail. » Ainsi s'exprimait, il y a vingt-cinq ans, l'auteur d'un des meilleurs mémoires critiques sur cette question, Kelsch. L'effort scientifique ne s'est pas un instant ralenti depuis ; et cette constatation d'impuissance un peu décevante semble encore la triste expression de la vérité. C'est sous le couvert de cet aveu de faiblesse que nous croyons devoir présenter nos propres recherches.

Pour atteindre à une conception plus exacte de la maladie de Bright, il convenait à notre avis, d'en entreprendre l'étude à un point de vue et avec des méthodes, peut-être trop négligés jusqu'ici. Bright, frappé de la coexistence et des rapports de certains faits cliniques et de certaines lésions anatomiques, posa tous les termes du problème sans tenter de les interpréter ; cette réserve lui a assuré l'immortel mérite d'avoir vu et décrit tout ce que ses successeurs ont étudié, et de n'être tombé dans aucune des erreurs qui restreignirent la portée de leurs travaux. A partir de ce moment, l'étude de la maladie, que Bright

avait introduite du premier coup, intégralement, dans le cadre nosologique, fut orientée dans deux directions différentes. L'une, suivie surtout par les remarquables cliniciens de l'Ecole anglaise, se cantonna dans l'observation clinique, et aboutit à la description magistrale de deux grandes formes de la maladie, que malheureusement l'on désigna de noms anatomiques, la néphrite parenchymateuse et la néphrite interstitielle. Cette doctrine dualiste eut son écho le plus retentissant en France dans les travaux de Charcot, en Allemagne dans ceux de Bartels.

D'autre part, l'anatomie pathologique, dont l'application du microscope aux recherches médicales renouvelait à ce moment l'essor, tenta d'expliquer les diverses manifestations cliniques et les multiples aspects macroscopiques, qui avaient frappé les premiers observateurs. Nous citerons plus tard les principaux de ces travaux ; malgré leur nombre et leur valeur, ils n'élucidèrent pas les problèmes de la pathologie rénale. La confrontation des phénomènes cliniques et des descriptions histologiques si diverses, parfois même opposées, que l'on avait édifiées, n'avait fait qu'augmenter les incertitudes et les contradictions. A la faveur des idées nouvelles, nées de l'Ecole Pastorienne, sur l'importance des causes et de leur mode d'action, les médecins reprirent l'étude du mal de Bright, en envisageant surtout son étiologie, sa pathogénie et son évolution, et en s'aidant de l'expérimentation. Des découvertes du plus haut intérêt marquent cette troisième période. Toutefois les descriptions cliniques des premiers observateurs avaient été si exactes, qu'elles restent encore debout ; sous des termes différents, adaptés à la marche et à l'évolution de la maladie, on retrouve encore dans les descriptions d'ensemble les plus récentes, les deux grands syndromes cliniques de la dichotomie classique.

Aussi bien sont-ils trop conformes à la réalité des faits, pour que leur existence soit contestable ; il a semblé impossible, même

aux adversaires des théories dualistes, d'adopter la conception uniciste dernière, celle de Lécorché et Talamon. Si l'anatomie pathologique s'est montrée impuissante à expliquer la différenciation de la néphrite parenchymateuse et de la néphrite interstitielle, et par conséquent à justifier cette terminologie, au point de vue clinique cependant, ces deux évolutions morbides, ou mieux ces deux affections rénales subsistent après toutes les controverses de ce siècle, avec toute leur autonomie symptomatique, avec leur évolution spéciale, qui créent entre elles une indépendance essentielle.

Il convient sans doute de ne plus demander à l'anatomie pathologique de classer ni d'expliquer les faits, mais de s'adresser à la physiologie pathologique, dont la pathologie de quelques organes a déjà tiré un si grand profit. Claude Bernard montre en quelques belles pages de son *Introduction à l'étude de la Médecine expérimentale* que, pour l'explication des phénomènes morbides et de la mort, l'anatomie pathologique doit céder le pas à la physiologie pathologique. « Le médecin, dit-il, ne doit pas s'en tenir à l'anatomie pathologique seule pour expliquer la maladie ; il part de l'observation du malade et explique ensuite la maladie par la physiologie aidée de l'anatomie pathologique et de toutes les sciences auxiliaires dont se sert l'investigateur des phénomènes biologiques » (p. 200). Depuis quelques années, la médecine est entrée dans la voie indiquée par l'illustre physiologiste. On sait le flot de lumière qu'ont jeté sur certaines maladies les découvertes sur le rôle des sécrétions internes, entrevu par Claude Bernard, et magistralement étudié par Brown-Sequard ; tout ce que doivent à la physiologie pathologique la maladie de Basedow, le myxœdème, la maladie d'Addison et d'autres maladies encore, que n'avait pu expliquer l'organicisme du milieu de ce siècle. Nous voudrions seulement rappeler ici les notions

nouvelles introduites par la physiologie pathologique dans la pathologie hépatique. Par elle, les limites un peu étroites qu'avaient tracées les recherches histologiques aux inflammations du parenchyme hépatique ont été élargies, et ces altérations sont devenues plus compréhensives du fait de leur interprétation physiologique. La notion de l'insuffisance hépatique, liée aux altérations de la cellule hépatique, est venue éclairer l'évolution des diverses hépatites, rangées auparavant sous le nom de cirrhoses atrophiques et de cirrhoses hypertrophiques, de cirrhoses vasculaires et de cirrhoses biliaires.

Nous nous sommes demandé si l'étude, poursuivie d'une manière plus précise peut-être et plus systématique (qu'on nous permette ces expressions) qu'on n'avait fait jusqu'ici, des fonctions rénales au cours de la maladie de Bright n'arriverait pas également à donner sur l'évolution des néphrites des idées plus claires que n'avait pu faire la description du gros rein blanc, du petit rein rouge contracté, des scléroses vasculaires et des scléroses épithéliales, si bien édifiée par nos prédécesseurs. Cette étude nous semblait d'autant plus opportune et légitime, que nous nous trouvions en possession de notions suffisantes de physiologie normale, et de modes d'investigation suffisamment exacts, dus aux beaux travaux du professeur Bouchard, de M. le Dr Achard, et de leurs élèves.

Nous savons en effet maintenant que le rein possède une double fonction, une fonction d'élimination qui relève sans doute non seulement de phénomènes purement physiques, mais encore d'une certaine activité cellulaire, et une autre fonction, moins bien connue dans son mécanisme, mais nettement établie dans son existence même, fonction dite de sécrétion interne par Brown-Sequard. Nous ne possédons pas encore les moyens de déterminer les variations pathologiques de cette fonction, mais nous pouvons scientifiquement étudier les modalités fonction-

nelles de l'excrétion urinaire, ce qu'on a appelé la perméabilité rénale. Elle peut en effet être explorée par une série de méthodes, que nous avons appliquées parallèlement sur des individus atteints de diverses affections des reins. Ainsi, dans les phénomènes morbides, pouvions-nous séparer nettement ce qui provenait des troubles de la perméabilité rénale, de ce qui n'en relevait pas.

Nos conclusions ne sont pas conformes aux idées actuellement classiques, et, à notre avis, cette discordance est explicable. Les recherches physio-pathologiques n'ont peut-être pas eu en effet, dans l'édification de la doctrine régnante, une part aussi grande que les recherches de physiologie normale. Quant aux cas pathologiques étudiés, ils appartenaient à une catégorie spéciale, nous le montrerons ; et on a eu le tort de généraliser les notions issues de ce nombre restreint de cas.

La conception logique de la diminution de la perméabilité du rein résultant des altérations de cet organe devait s'imposer à l'esprit médical. Appuyée de la connaissance de certains faits cliniques, et des travaux des professeurs Bouchard et Dieulafoy, dont nous reparlerons, elle devint en effet classique. On pense actuellement que le rein représente un des émonctoires, chargés de débarrasser l'organisme des poisons qui le menacent. Lorsque le rein subit des offenses morbifiques, qui en altèrent les éléments cellulaires, ses fonctions se trouvent parallèlement atteintes, et à la destruction du parenchyme répond la suppression des fonctions. Cette suppression suit les progrès de la lésion : simplement diminuée dans les altérations partielles ou légères de l'organe, l'élimination urinaire est abolie par sa destruction totale ou profonde : consécutivement à l'oblitération de cet émonctoire, l'organisme subit la rétention des produits toxiques, qui ne s'éliminent plus ; il en résulte une auto-intoxication spéciale par son allure clinique comme par son mode pathogénique ; c'est l'urémie. L'urémie est donc fonction de l'imperméabilité rénale, et

celle-ci résulte immédiatement des lésions du mal de Bright.

Telle est la doctrine classique ; seul le professeur Bard (de Lyon) est arrivé, par l'étude de l'élimination de l'iodure de potassium et du bleu de méthylène, à des conclusions opposées. Pour cet auteur, les néphrites, qu'il appelle épithéliales et qu'il croit dues à une fermentation spécifique des épithéliums rénaux, présentent un rein hyperperméable; dans les scléroses rénales seulement on observe l'imperméabilité rénale. Ainsi s'explique l'erreur des médecins, qui n'avaient exploré la perméabilité rénale que dans les néphrites interstitielles, et qui avaient étendu leurs constatations à toutes les néphrites.

Nous avons également abouti à cette conclusion : la fonction d'élimination du rein n'est pas uniformément troublée dans toutes les néphrites et nous avons retrouvé sur le terrain physiologique la vieille dichotomie de Johnson, de S. Wilkes, de Grainger-Stewart, qui était le fruit même de l'observation des malades. Nous avons constaté que ces deux formes cliniques, qu'ils avaient étudiées, étaient commandées par une physiologie pathologique différente : dans la néphrite avec œdèmes et albuminurie, dite parenchymateuse, le rein reste perméable au moins un très long temps ; dans la néphrite interstitielle, sa perméabilité est d'emblée amoindrie. Et l'étude comparative des scléroses rénales des urinaires nous a montré la dépendance qui lie étroitement certains phénomènes cliniques, tels que les phénomènes cardio-vasculaires, la polyurie, etc., à l'imperméabilité rénale. Nous avons pu expliquer l'évolution de la néphrite parenchymateuse en deux phases, dont la seconde, si bien décrite par les auteurs anglais sous le nom d'*atrophie secondaire*, n'est que la substitution aux symptômes primitifs de signes nouveaux, liés à l'imperméabilité rénale, qui s'établit à un certain moment de cette évolution. Les différences cliniques qui séparent les deux formes du mal de Bright, et les autres néphrites, comme celle

des urinaires, découlent de cette conception physiologique, dont l'intérêt s'étend encore à la pathogénie de l'urémie.

En effet nous avons constaté que tel phénomène urémique pouvait se rencontrer avec des reins perméables, et que l'imperméabilité rénale pouvait coexister avec l'absence de phénomènes urémiques. Il nous parut donc qu'il fallait élargir le cadre de l'urémie ; nous avons pu dissocier le complexus morbide, décrit sous ce nom : nous avons pu isoler un syndrome relevant exclusivement de l'imperméabilité rénale, et que l'on retrouve dans des néphrites différentes, avec ou sans urémie ; nous en avons séparé des symptômes relevant peut-être de troubles de la fonction interne du rein, s'observant dans d'autres conditions pathogéniques et cliniques que les précédents ; ainsi avons-nous pu expliquer le contraste bien connu entre les néphrites brightiques et celles des urinaires, et, au cours de la néphrite parenchymateuse, la rareté de la plupart des phénomènes urémiques, qui avait étonné certains auteurs. La réunion du syndrome d'imperméabilité ou d'insuffisance excrétoire et du syndrome lié peut-être à l'insuffisance de la fonction interne rénale constitue ce qu'il convient de dénommer l'insuffisance rénale. Enfin, il nous paraît probable que l'insuffisance rénale n'entre pas seule en jeu pour produire les phénomènes urémiques, qui résultent sans doute de la concomitance des insuffisances fonctionnelles de tous les organes, frappés simultanément ou secondairement par la maladie causale de la néphrite, ainsi qu'on le voit surtout dans l'artériosclérose.

Ces résultats, pour si incomplets qu'ils soient, auront au moins, pensons-nous, le mérite de montrer tout le parti que l'on peut tirer de la physiologie pathologique dans l'étude de la pathologie rénale ; ils justifieront aussi certaines classifications cliniques, que l'on avait eu tendance à briser parce qu'on ne pouvait les expliquer par l'anatomie pathologique. L'étude des néphrites doit en effet tenir compte, avant tout, des faits cliniques,

et ne pas se plier aux exigences des interprétations anatomiques ; quant à l'explication de ces faits eux-mêmes, Cl. Bernard a indiqué que seule la physiologie pouvait la fournir. Nous pensons avoir reconnu quelques faits nouveaux dans ce sens.

La première partie de ce travail sera consacrée à un bref exposé de la méthode employée.

Nous apporterons ensuite le résumé des vingt et une observations cliniques et expérimentales, base de ces recherches, avant de faire l'étude analytique de ces observations, au point de vue des troubles apportés par la maladie à la fonction d'émonction du rein.

Enfin, nous développerons les idées qui nous semblent découler de cette étude sur la physiologie pathologique des néphrites chroniques et de l'insuffisance rénale.

Nous en avons déjà donné un aperçu, pour montrer à la fois notre point de départ et notre point d'arrivée.

PREMIÈRE PARTIE

EXPOSÉ DE LA MÉTHODE

CHAPITRE PREMIER

Modes d'exploration des fonctions rénales.

Sommaire. — Modes d'exploration de la fonction d'excrétion urinaire. — Analyse chimique de l'urine. — Analyse physiologique de l'urine : recherche de la toxicité. — Comparaison nécessaire avec l'analyse chimique et physiologique du sérum sanguin. — Perméabilité vraie et perméabilité expérimentale : procédés pour l'exploration de cette dernière ; épreuve du bleu de méthylène.

La fonction actuellement la mieux connue du rein est sa fonction d'excrétion ; le rein est chargé de débarrasser l'économie d'un certain nombre de substances excrémentitielles et toxiques, issues soit des phénomènes physiologiques ou pathologiques de la nutrition, soit de l'activité vitale d'organismes parasitaires, soit enfin de l'introduction de substances étrangères à l'économie ; ces matières excrémentitielles et toxiques excrétées avec l'eau empruntée au plasma sanguin constituent l'urine.

Il n'entre nullement dans notre dessein de rappeler les notions admises sur le mécanisme histologique et physiologique de

cette fonction ; nous voulons simplement exposer ceux que nous avons choisis parmi les procédés qui servent à reconnaître les modifications pathologiques de cette fonction.

Le plus anciennement connu est l'analyse chimique de l'urine, qui permet de mesurer la quantité de substances éliminées par les reins ; mais parmi ces substances, et surtout parmi les plus toxiques, dont il importe de déterminer le taux, il en est qui ne peuvent être reconnues qu'à l'aide de manipulations longues et délicates, incompatibles avec les conditions de la clinique. Aussi a-t-on songé à les mesurer indirectement par l'analyse physiologique de l'urine. On sait que M. le professeur Bouchard, après avoir confirmé les recherches de Vauquelin et Segalas (1822), de Feltz et Ritter (1881), qui avaient démontré la toxicité de l'urine normale, par l'injection de ce liquide en nature dans les veines du chien, poursuivit en 1884 une série de travaux mémorables, qui établirent définitivement la toxicité de l'urine et réglementèrent les conditions expérimentales qui permettaient d'en déterminer la mesure. Depuis cette époque, les cliniciens possèdent donc un moyen de connaître le mode d'élimination des poisons de l'organisme au cours des maladies ; un grand nombre d'auteurs, à la suite des leçons de M. Bouchard, poursuivirent cette étude de la toxicité de l'urine dans différentes maladies. Ce n'est pas ici le lieu de rappeler ces recherches, dirigées dans des buts différents du nôtre. Disons seulement que les modifications de la toxicité urinaire dues aux lésions rénales furent d'abord recherchées par M. Bouchard et ses élèves, puis par Feltz et son élève Ehrmann (1887), par Teissier et Roque (1888), par M. Dieulafoy et son élève Jeanton (1888).

Cependant il est *a priori* une restriction à apporter à la valeur de l'analyse chimique et physiologique de l'urine, comme mesure de la perméabilité rénale. En effet la composition de l'urine ne dépend pas seulement des modalités diverses de l'appareil filtrant,

mais encore des variations portant sur les matières à filtrer. Or, dans l'état de maladie, néphrite ou autre, il peut se produire non seulement des lésions des reins, qui modifient les conditions de la perméabilité rénale, mais encore des perturbations des échanges organiques, qui aboutissent à des modifications qualitatives et quantitatives des substances d'élimination charriées par le sang ; et ces perturbations influencent également la constitution de l'urine. Il en résulte que la double analyse, chimique et physiologique, de celle-ci est incapable, à elle seule, de nous renseigner sur l'état de la perméabilité rénale, considérée indépendamment des viciations morbides des échanges nutritifs. Pour faire la part de ces dernières et des troubles de la perméabilité rénale, il est donc indispensable de comparer, à l'état normal et à l'état pathologique, la composition du liquide filtrant et la composition du liquide filtré ; en un mot, d'opposer à l'analyse chimique et physiologique de l'urine, telle que nous l'avons définie, l'analyse chimique et physiologique du sang ; d'en établir les rapports à l'état normal, et d'étudier les modifications de ces rapports dues aux maladies. Ainsi pourrait-on d'une manière satisfaisante déterminer l'état de la perméabilité rénale.

C'est là que précisément gît la difficulté : l'analyse chimique du sang comporte des manipulations trop complexes pour être à la portée des cliniciens. Même en se bornant à la recherche d'une seule des substances d'élimination, l'urée, par exemple, on se bute à des difficultés techniques, qui ont sans doute empêché que les travaux sur la présence de ce corps dans le sang des malades fussent plus nombreux. Pour notre part, à la suite de tentatives vaines pour trouver un procédé pratique de dosage de l'urée dans le sang, basé sur l'emploi des hypobromites alcalins, nous avons dû abandonner toute recherche personnelle dans cette voie, qui nous était fermée par notre incompétence technique, et nous nous sommes contenté d'utiliser, au mieux du possible, les résultats

obtenus par les différents auteurs qui ont analysé le sang des néphritiques.

Au contraire l'analyse physiologique, comprise dans les termes où nous l'avons définie pour les urines, a été également appliquée au sang à la suite des travaux du professeur Bouchard et de son école. Ce maître étudia en même temps que la toxicité des urines, la toxicité du sang et de ses parties constituantes ; et il montra, dès ce moment, les objections théoriques importantes qui pouvaient être adressées à cette étude. A la suite de ces travaux, de multiples recherches furent entreprises pour déterminer l'existence, les causes, et la mesure de la toxicité du sang et du sérum sanguin ; nous retrouverons les noms des principaux auteurs qui ont établi les fondements de cette étude, depuis Rummo et Bordoni (1889) jusqu'à Leclainche et Rémond, Hayem, Mairet et Bosc (1893-1894), et enfin Dumarest (1897). Disons pour le moment que la recherche de la toxicité du sérum sanguin, au cours des néphrites, a été faite déjà par Charrin, par Albu, par Dumarets, par Lesné, qui ont obtenu des résultats paradoxaux ou contradictoires.

Jusqu'à présent nous n'avons envisagé dans cet exposé de méthodes que celles qui peuvent nous renseigner sur la perméabilité du rein aux matériaux de l'urine ; mais nous avons vu que, parmi ceux-ci, il peut se trouver non seulement des substances, qui résultent de l'activité normale ou pathologique des cellules de l'organisme, ou de celles d'organismes parasitaires, mais encore des substances, venues de l'extérieur, et qui s'éliminent par le rein après avoir subi ou non quelques modifications au cours de leur simple passage au sein de l'organisme. La présence dans les urines de certaines de ces substances peut se reconnaître facilement grâce à quelque caractère particulier, odeur ou couleur. C'est en s'inspirant de ce fait que MM. Achard et Castaigne ont proposé d'explorer la perméabilité rénale en recherchant le mode

d'élimination par les urines d'un corps, qui les colore d'une manière spéciale, le bleu de méthylène, qu'ils introduisent expérimentalement dans l'économie. C'est pourquoi nous distinguerons théoriquement au moins ce mode de recherche de ceux que nous avons indiqués jusqu'à présent, en disant qu'il est destiné à déterminer les modalités de la *perméabilité expérimentale*, tandis que les précédents relevaient de ce qu'on pourrait appeler la *perméabilité vraie*. Les recherches d'Achard et Castaigne servirent de point de départ à de multiples travaux qui fixèrent en partie le déterminisme du passage du bleu de méthylène à travers les reins, et indiquèrent les moyens de conclure des phénomènes constatés aux modalités de la perméabilité rénale ; en un mot, les travaux, dont nous rappellerons bientôt les conclusions, établirent la valeur séméiologique du procédé du bleu de méthylène.

Ces modes d'investigation de la perméabilité rénale ne sont pas les seuls : M. Lépine a substitué au bleu de méthylène la rosaniline trisulfonate de soude. MM. Achard et Delamare ont encore proposé d'explorer la perméabilité rénale à l'aide de la glycosurie phloridzique. Mais ce phénomène relève de conditions multiples, complexes et encore obscures, qui nous ont empêché de l'utiliser dans notre étude. Et, nous pensons que, de tous les modes d'exploration de la perméabilité expérimentale, c'est encore le procédé du bleu qui a le mieux fait ses preuves. De même, nous avons proposé, avec MM. Albarran et Bousquet, d'appliquer la cryoscopie à la recherche de la perméabilité vraie ; Claude et Balthazard ont également obtenu des résultats intéressants avec cette méthode. Mais ceux qu'elle nous a donnés jusqu'à présent dans l'étude des néphrites chroniques, ne sont encore ni assez nombreux, ni assez concluants pour que nous ayons songé à les publier dans ce travail. Et, en résumé, nous n'avons retenu, pour notre étude, parmi ces nombreux procédés, que l'analyse

chimique de l'urine, la recherche de la toxicité urinaire, celle de la toxicité du sérum sanguin, et le procédé du bleu de méthylène.

Mais deux questions préalables se posaient à notre esprit : 1° Ces méthodes peuvent-elles être légitimement employées ; les objections qu'on leur a adressées sont-elles fondées ? 2° Cette étude n'est-elle pas viciée à sa base par une conception trop schématique et peut-être erronée de la perméabilité rénale ; quelle portée peut-on accorder à ce terme ?

La première question nous a mené à étudier personnellement la valeur si contestée de ces procédés ; nous avons voulu savoir si nous étions en droit de leur emprunter la technique nécessaire à nos recherches de physiologie pathologique rénale. Nous nous permettrons de rappeler simplement les conclusions de ces études de technique. Nous avons utilisé, avec M. Albarran, le procédé du bleu sur des malades atteints d'affections chirurgicales des reins, dont quelques-unes nous fournissaient, grâce au cathétérisme uretéral des conditions expérimentales excellentes ; nous avons pu nous rendre compte que le procédé du bleu de méthylène peut donner d'utiles renseignements sur l'état de la perméabilité rénale, à la double condition de noter tous les éléments de la courbe d'élimination du bleu, en leur assignant à chacun leur valeur, et de ne pas séparer les résultats de l'épreuve du bleu de l'analyse clinique du sujet. En effet, « dans la plupart des cas, les perturbations de la courbe d'élimination correspondent à des modifications de la sécrétion rénale ; mais il est des cas où tel des éléments de cette courbe est anormal, alors que le rein fonctionne normalement ». En outre, une même modification d'un des éléments de la courbe d'élimination du bleu peut s'observer dans des conditions cliniques très différentes, répondant sans doute à des conditions physio-pathologiques différentes. C'est pourquoi il faut tenir grand compte des circonstances pathologi-

ques où l'épreuve a été pratiquée, pour assigner à chaque élément sa véritable signification. Et encore, dans certains cas, ne peut-on pas interpréter d'une manière certaine la courbe d'élimination du bleu.

Nous avons également passé en revue dans un autre travail les critiques, auxquelles s'étaient heurtées les méthodes de détermination de la toxicité des urines et du sérum sanguin. Les conclusions de ce travail montrent que ces critiques ont été plus souvent formulées théoriquement que basées sur des faits dûment constatés par l'expérience. Nous pensons que la méthode de Bouchard est fondée en ce sens qu'elle permet d'apprécier la puissance toxique des humeurs : toutefois elle nous a paru plus exacte, plus sûre, appliquée à l'étude de l'urine qu'à celle du sérum sanguin. Il serait évidemment illusoire de croire qu'un reactif animal présente toutes les garanties d'exactitude d'un réactif physique ou chimique ; dans l'étude des toxicités humorales, il ne convient pas d'attribuer à la série de calculs indiqués par M. Bouchard une valeur absolue ; pour telle humeur donnée, le chiffre de toxicité sera certainement variable dans chaque expérience et surtout pour chaque expérimentateur. Mais nous avons constaté que ces variations se meuvent dans des limites telles que les rapports de toxicité des humeurs recueillies dans certaines conditions déterminées sont constants. En somme, l'important pour nous, qui cherchons à établir le mode d'élimination rénale des substances toxiques, est de savoir si telle urine est toxique ou non, hypertoxique ou hypotoxique. Cette donnée, comprise dans ces limites larges mais suffisantes, nous pensons que, de toutes les méthodes préconisées, c'est encore celle du professeur Bouchard qui peut la fournir dans les meilleures conditions d'exactitude, à la condition de se soumettre à une technique bien disciplinée et toujours identique ; et la réalité de cette assertion nous semble

encore prouvée *a posteriori* par la cohérence, la clarté des résultats que nous avons obtenus (1).

En effet, ce travail pourra accessoirement nous servir à appuyer les conclusions des deux mémoires, que nous venons de rappeler succinctement. Aussi bien nous permettra-t-il de répondre à la seconde question, que nous avons posée : M. Lépine a soutenu que le terme de perméabilité rénale est un peu schématique, que la perméabilité rénale est différente pour chaque corps, est fonction de l'élimination de ce corps ; que l'étude de l'élimination d'un corps ne peut renseigner que sur le mode d'élimination de ce corps, et qu'on ne peut conclure du mode de passage d'une substance donnée à celui d'autres substances. Cette objection séduisante nous a porté à adopter la technique, que nous allons exposer, et qui était le mieux faite pour nous mettre à l'abri des critiques de ce genre et pour y pouvoir répondre d'une manière satisfaisante. En effet, jusqu'à présent la plupart des auteurs, qui ont utilisé ces diverses méthodes, les ont employées chacune isolément. Nous avons pensé qu'il était préférable, pour obtenir des données plus certaines, de les employer concurremment, afin d'en pouvoir comparer les résultats et de les contrôler les uns par les autres. Déjà quelques médecins ont à la fois déterminé la toxicité des urines et la toxicité du sérum de malades néphritiques ou autres (Tarnier et Chambrelent, Bar et Renon, Picchini et Conti, Mairet et Vires, Dumarest, Rouma, Lesné). D'autres (Achard et Castaigne, Albarran et Léon Bernard, etc.) ont comparé l'élimination du bleu et l'élimination urinaire. Mais nous avons, dans nos recherches, joint les divers procédés que nous venons d'exposer, en les appliquant simultanément à chaque malade étudié. Pour chaque malade, dont nous

(1) Pour le détail des expériences, qui nous ont permis d'établir ces conclusions, nous nous permettons de renvoyer le lecteur aux deux mémoires cités (V. l'Index).

relevions soigneusement l'observation clinique, nous avons fait l'étude de la perméabilité expérimentale par le procédé du bleu de méthylène, et celle de la perméabilité vraie. Ce passage du bleu à travers le rein pouvant peut-être modifier quelque peu l'état fonctionnel de l'organe (de fait on observe le plus souvent de la diurèse à la suite de l'épreuve), nous terminions par là notre étude. Nous recueillions donc l'urine d'un nyctémère, au cours duquel était pratiquée la saignée générale ou locale selon les indications strictement fournies par l'état du malade. Nous déterminions la toxicité de cette urine et du sérum sanguin, provenant de la saignée ; nous faisions l'analyse chimique de l'urine. Puis le lendemain nous faisions l'épreuve du bleu. Les fonctions rénales étaient donc bien explorées, par chaque procédé, dans un temps et dans des conditions aussi identiques qu'il était possible.

Nous exposerons maintenant la technique que nous avons suivie pour chaque procédé.

CHAPITRE II

Exposé de notre technique.

SOMMAIRE. — Technique de la recherche de la toxicité du sérum et des urines. — Technique de l'analyse chimique des urines. — Technique de l'épreuve du bleu de méthylène ; interprétation de la courbe d'élimination du bleu de méthylène.

I. — Recherche de la toxicité du sérum et des urines.

1° Prise et conservation des liquides. — *a*) L'*urine* était recueillie de midi à midi dans un bocal, dans le fond duquel nous déposions quelques centigrammes de naphtol. M. Roger a démontré que l'addition de ce corps insoluble empêche la fermentation ammoniacale sans modifier la toxicité. L'épreuve de la toxicité a toujours été faite le jour même, où finissaient les vingt-quatre heures d'observation.

b) Le *sang* était recueilli au cours de ces vingt-quatre heures, soit par la saignée générale, soit par des ventouses scarifiées, selon les indications thérapeutiques fournies par le malade. Recueilli dans un cristallisoir stérilisé et hermétiquement fermé, il était abandonné vingt-quatre heures à l'abri de la lumière. Au bout de ce temps nous décantions le sérum, qui était injecté soit immédiatement, soit le lendemain. Dumarest a démontré qu'il ne se produit de modifications dans la toxicité qu'à partir du 4e jour de la conservation du sérum.

2° Injection. — *a*) Le liquide était injecté en nature après filtra-

tion sur papier Joseph. Les élèves de M. Bouchard ont montre que le chauffage, ni la neutralisation du liquide ne modifient sa toxicité ; nous avons donc,après avoir contrôlé ces assertions,évité ces complications opératoires.

b) L'*appareil* choisi a une certaine importance. A l'origine, M.Bouchard se servait d'une seringue ; puis Roger lui substitua un appareil où la chasse du liquide se fait sous l'influence de l'air comprimé. Nous pensons inutile (V. notre travail déjà mentionné) l'emploi d'appareils compliqués, tels que le vase de Mariotte, proposé par Joffroy et Serveaux, ou ceux dont se sont servis Guinard et Dumarest, Hallion ou Lesné. Le nôtre se compose d'une sorte d'éprouvette en verre, graduée, parcourue dans son axe par un tube, qui vient déboucher latéralement à l'extrémité supérieure de cette éprouvette ; celle-ci se termine en haut par une extrémité de petit calibre, où vient s'adapter le tube de caoutchouc d'une poire de Richardson. Au tube latéral, on adapte un caoutchouc qui se termine par l'aiguille de la seringue de Pravaz ; ainsi ajusté, et rempli d'urine ou de sérum, l'appareil est prêt à fonctionner.

c) L'*injection* est commencée dès que le lapin a été pesé, attaché sur une planchette, et que l'aiguille, après qu'on a chassé l'air de l'appareil, a été introduite dans la veine marginale d'une oreille de l'animal, où elle est maintenue par une pince. Tous les expérimentateurs ont reconnu l'importance de la *vitesse* dans les injections de substances toxiques ; le taux de toxicité varie avec la vitesse de l'injection. Après la lecture des travaux faits sur cette question (Dastre et Loye, Guinard, Bosc et Vedel), et plusieurs essais personnels, nous avons adopté la vitesse moyenne de 5 centimètres cubes par minute. Nous disons *moyenne*, car il faut respecter les ralentissements et les accélérations spontanés dus à la vaso-motricité de l'animal ; c'est surtout à la constance relative de la pression qu'il faut veiller, et celle-ci, avec un peu d'habi-

tude, peut facilement être obtenue sinon évaluée avec la poire de Richardson. On arrive aisément à un maniement de celle-ci, oscillant entre la constance de la vitesse et celle de la pression et subordonné aux phénomènes présentés par le lapin.

d) La détermination de la toxicité est faite en partie par l'observation des symptômes présentés par le lapin ; il convient de noter spécialement la quantité d'urine qu'il émet, non seulement parce que la constatation même de cette diurèse intervient dans l'évaluation qualitative de la toxicité, mais aussi parce que la quantité de liquide éliminé modifie la constitution de l'animal réactif dans des limites qu'il est important de connaître pour interpréter sagement les conditions et les résultats de l'expérience.

Une fois la respiration de l'animal arrêtée, l'autopsie était faite immédiatement, pour constater les lésions dues à l'injection ou celles qui pouvaient exister au préalable, auquel cas l'expérience était rejetée.

Puis nous évaluions la toxicité du liquide injecté par les calculs indiqués par M. Bouchard : soit P le poids de l'animal ; N, la quantité de liquide, dont l'injection a été nécessaire pour amener la mort de l'animal, fixée à l'arrêt des mouvements respiratoires.

La formule $\frac{N \times 1000}{P}$ donnera la quantité de liquide capable de tuer 1 kilogramme de cet animal ; l'unité de toxicité ou « toxie » étant précisément la quantité de toxicité qui tue 1 kilogramme d'animal, la valeur précédemment établie sera celle des toxies représentées par le liquide : sérotoxies, s'il s'agit de sérum sanguin ; urotoxies, pour l'urine.

Pour l'urine, cette valeur ne suffit pas ; de même que l'on détermine la quantité éliminée des matières excrémentielles non seulement à l'aide de leur taux par litre, mais encore de leur taux d'élimination en 24 heures, de même ici il faudra introduire ce nouveau facteur d'évaluation de la toxicité urinaire par la for-

mule suivante (Q représentant la quantité des urines en 24 heures ; T le nombre de toxicité précédemment obtenu) :

$$\frac{Q}{T}$$

dont le quotient donne les urotoxies éliminées en 24 heures.

Nous ne déterminions pas les coefficients urotoxiques dont la valeur, fort intéressante pour les recherches ayant trait à des modifications générales de la nutrition, n'a pas à entrer en ligne de compte dans ce travail, qui ne vise que les fonctions rénales.

II. — Analyse chimique des urines.

Nous avons déjà dit qu'en regard de l'élimination des poisons, étudiée par l'analyse physiologique, recherche de la toxicité du sérum et de l'urine, nous voulions, pour connaître la perméabilité rénale vraie, étudier l'élimination des matériaux de l'urine par l'analyse chimique comparée du sang et de l'urine ; que, ayant abandonné l'idée de pratiquer par nous-même l'analyse chimique du sang, après quelques tentatives de dosage de l'urée, nous avions pensé utiliser les résultats obtenus par des chimistes compétents, et nous borner à l'analyse chimique de l'urine. C'est le *modus faciendi* que nous avons adopté à l'égard de cette dernière, que nous voulons indiquer maintenant.

Nous pensons qu'au point de vue qui nous occupe (étude de la fonction du rein) il suffit de rechercher l'élimination de l'eau et de quelques substances seulement de l'urine.

Nous avons donc noté dans nos analyses les facteurs suivants :

Quantité. — Réaction. — Densité. — Urée.

Chlorures. — Phosphates. — Albumine,

après avoir recherché la présence du sucre ; aucun des individus que nous avons étudiés n'était glycosurique.

1° Dosage de l'urée. — Pour doser l'urée dans les urines albumineuses, nous avons employé le procédé des hypobromites alcalins, après précipitation de l'albumine. Nous chauffions donc d'abord l'urine au bain-marie, dans un ballon jaugé, jusqu'à l'ébullition. Après la précipitation complète de l'albumine urinaire, nous laissions refroidir ; puis on filtrait le liquide, après quoi on le ramenait à son volume primitif avec de l'eau distillée qui lavait le filtre.

C'est dans l'urine ainsi préparée que nous dosions l'urée avec l'uréomètre de Regnard ; nous nous servions d'une solution d'hypobromite de soude, que nous préparions fraîche pour chaque analyse, selon la formule :

Lessive de soude (à 1,33)	10
Eau distillée	10
Brome pur	1

2° Dosage des chlorures. — Etant donné que nous avons eu affaire, la plupart du temps, à des urines albumineuses, nous nous sommes toujours adressé au procédé Denigès :

,On verse dans une capsule de porcelaine 10 centimètres cubes d'urine, 10 centimètres cubes de solution de permanganate de potasse à 1/200, et cinq gouttes d'acide sulfurique. On porte à l'ébullition. Puis on ajoute du carbonate de chaux jusqu'à cessation d'effervescence, et neutralisation de la liqueur ; on chasse, par l'ébullition, l'acide carbonique qu'elle contient, et on laisse refroidir.

On dose ensuite les chlorures en ajoutant à la liqueur ainsi obtenue quelques gouttes de solution de chromate neutre de potassium à 1/20, et en y faisant tomber goutte à goutte, d'une burette de Mohr, la solution titrée de nitrate d'argent jusqu'à virage à la teinte brique. L'opération est alors terminée ; on calcule facilement en chlorure de sodium le taux des chlorures de l'urine, à l'aide du chiffre de la solution de nitrate d'argent né-

cessaire au virage, lu sur la burette, et du titre connu de cette solution.

3° Dosage des phosphates. — Nous avons dosé les phosphates par le procédé classique.

On prépare dans une capsule de porcelaine 50 centimètres cubes d'urine, 50 centimètres cubes d'eau distillée et 5 centimètres cubes de la solution suivante :

Acétate de soude. . . . . 50 grammes.
Acide acétique cristallisé . . . . . 50 —
Eau distillée. . . . . q. s. pour 500 cmc.

On dépose, d'autre part sur une assiette, des gouttes isolées d'une solution de ferro-cyanure de potassium à 1/10 ; et enfin, on remplit une burette de Mohr jusqu'au 0 d'une solution titrée d'azotate d'urane.

On chauffe ensuite jusqu'à l'ébullition la capsule qui contient l'urine, puis on y verse la solution d'urane goutte à goutte, jusqu'à ce qu'une goutte du mélange, mise en présence d'une goutte de ferrocyanure de potassium y détermine un virage à la teinte chamois. L'opération est alors terminée et le calcul établit, grâce au titre connu de la solution d'urane et à la quantité qui en a été dépensée pour obtenir le virage, le taux, exprimé en acide phosphorique, des phosphates contenus dans l'urine.

4° Dosage de l'albumine. — L'albumine a été dosée par le procédé ordinaire du tube gradué et du réactif d'Esbach.

Ces procédés ne paraîtront peut-être pas les plus sensibles que nous aurions pu employer ; mais ils se recommandaient à nous par leur simplicité. C'est en somme un travail de médecine clinique et non de chimie pure que nous poursuivions ; et nous avons pensé nous mettre à l'abri de toute erreur importante en nous plaçant dans des conditions toujours identiques à elles-mêmes, et d'une réalisation toujours aisée. Ainsi sommes-nous certain que nos résultats sont tous comparables entre eux, ce qui seul nous importe.

III. — Épreuve du Bleu de Méthylène.

Nous avons déjà dit qu'à côté de la perméabilité rénale vraie nous avons voulu étudier la perméabilité expérimentale ; et que, dans ce but, nous avons choisi, parmi les procédés indiqués par M. Achard et par M. Lépine, celui qui est le mieux connu actuellement, et que nous avions eu déjà l'occasion d'étudier nous-même, *le procédé du bleu de méthylène*. Il consiste dans la technique suivante, que nous avons toujours exactement employée :

On injecte profondément, dans la cuisse ou dans la fesse du malade, un centimètre cube d'une solution au vingtième de bleu de méthylène, stérilisée à l'autoclave : l'injection est faite après évacuation préalable de la vessie. Une demi-heure après, on recueille de l'urine dans un verre et on répète cette prise d'urine toutes les demi-heures jusqu'à ce que l'urine rendue soit bleue. A partir de ce moment, on ne recueille de l'urine que toutes les deux heures, jusqu'à la cessation de l'élimination ; et l'on recherche ensuite dans ces verres d'urine les modalités de cette élimination.

Le bleu de méthylène s'élimine sous deux formes différentes : soit sous forme de bleu, qui colore l'urine, selon la teinte propre de celle-ci, en bleu ou en vert ; soit sous forme d'un leuco-dérivé du bleu de méthylène, désigné par Voisin et Hauser, qui en ont reconnu l'existence, sous le nom de chromogène, et qui ne colore pas l'urine. Pour en déceler la présence dans une urine incolore, il faut chauffer celle-ci jusqu'à l'ébullition, après addition d'acide acétique. Lorsque du chromogène s'élimine en même temps que du bleu, il faut, pour vérifier cette concomitance, extraire d'abord le bleu de l'urine par le chloroforme, qui le dissout ; puis, sur l'urine ainsi décolorée, faire la réaction du chromogène indiquée.

Lorsque les urines sont très chargées de bleu, cette extraction ne peut guère être faite complètement, et la recherche du chromogène est malaisée.

Nous ne ferons pas ici l'historique de ce procédé ; nous exposerons seulement l'état de nos connaissances sur la signification actuellement admise des renseignements qu'il fournit.

Il convient dans les observations de noter plusieurs éléments de la courbe d'élimination du bleu :

1° Le début. — Chez un sujet normal, le bleu s'élimine 3/4 d'heure ou 1 heure après l'injection. Ce début peut être précoce ou retardé. Le *début précoce* a été observé par le professeur Bard (de Lyon), qui en a fait un signe de perméabilité exagérée au bleu. Nous-même l'avons observé avec notre maître le Dr Albarran dans des circonstances où le rein se trouvait en hypertrophie compensatrice. Le *début retardé* a d'abord paru à Achard et Castaigne comme le signe le plus sûr de l'imperméabilité rénale ; cette donnée reste toujours vraie dans la généralité des cas ; toutefois, elle ne doit pas être considérée comme absolue, car nous avons vu (avec M. Albarran) des faits où l'élimination du bleu était notablement retardée par des reins ne présentant pas de lésions accusées.

2° L'intensité de l'élimination. — Nous répéterons ici ce que nous avons dit ailleurs avec M. Albarran : « L'intensité de l'élimination nous paraît un indice bien plus sûr que le mode de début de la perméabilité plus ou moins bien conservée au bleu. » On ne peut l'apprécier avec une rigueur toute mathématique, les essais de dosage du bleu n'ayant donné aucun résultat précis ; mais il est facile de noter quelques degrés d'intensité colorante, ces notations faites par le même observateur restant comparables entre elles. Nous considérons conventionnellement comme élimination minime la présence du bleu en quantité telle qu'il est incapable de colorer l'urine ; sa présence ne peut être reconnue que par l'extraction chloroformique. L'élimination est dite faible,

lorsque l'urine est à peine colorée en bleu ; elle est forte lorsque l'urine est bleu-foncé ; entre ces deux extrêmes, nous notons l'élimination comme moyenne.

3° Durée de l'élimination. — Normalement l'élimination du bleu est terminée en 36 à 48 heures. Elle peut être plus rapide ; nous verrons plus tard l'interprétation qu'il convient de donner à quelques-uns de ces cas ; elle peut être prolongée. D'après Achard et Castaigne, l'élimination prolongée est signe d'imperméabilité rénale. M. Albarran et moi pensons avoir démontré dans un autre travail que cette interprétation n'est pas toujours exacte ; nous avons observé ce phénomène dans les cas d'hypertrophie compensatrice du rein ; et nous verrons que les faits étudiés dans ce mémoire viennent confirmer cette constatation. Mais de même que tous les autres éléments de la courbe d'élimination du bleu, la durée ne peut, dans ses différentes modalités, être susceptible d'une interprétation unique.

4° Marche de l'élimination. — Normalement le bleu s'élimine d'une manière régulière, avec une intensité croissante d'abord, progressivement décroissante ensuite ; cette élimination a été dite cyclique par M. Chauffard qui a montré que l'élimination pouvait se faire en plusieurs temps. Cette élimination polycyclique, M. Chauffard l'a observée dans les cas d'insuffisance hépatique ; Roques de Fursac et Dufour dans les affections du système nerveux ; Albarran et Léon Bernard, dans les reins en hypertrophie compensatrice ; Leredde dans un cas de dermatite herpétiforme. Nous pensons donc que l'élimination polycyclique indique soit des troubles fonctionnels de l'innervation, soit l'effort du rein pour accomplir une tâche d'excrétion plus lourde qu'à l'état normal ; l'annihilation du rôle antitoxique du foie, la suppression d'un département rénal entraînant l'hypertrophie des autres, la suppression des fonctions de la peau organe vicariant d'émonction, toutes ces conditions conduisent au même résultat : surproduction

de poisons à éliminer par le rein ; et c'est dans ces conditions que l'on observe l'élimination intermittente. Nous verrons par la suite que les observations de ce travail viennent encore vérifier cette interprétation.

5° Le chromogène. — Actuellement on connaît deux chromogènes du bleu de méthylène (Voisin et Hauser ; Linossier et Barjon ; Achard et Castaigne ; Albarran et Léon Bernard) :

a) Le chromogène de fermentation. — Il se produit spontanément dans les urines contenant du bleu, qui subissent la fermentation ammoniacale. Il est très instable, et régénère le bleu par la simple agitation à l'air des urines décolorées.

b) Le chromogène d'élimination, dont la présence dans les urines est sans rapport avec leur réaction, et dont les conditions de production, et par conséquent la signification, sont très mal connues actuellement. Achard et Castaigne ont soutenu que les cas d'élimination dissociée, où le passage du chromogène s'établit normal, avant celui du bleu, retardé, correspondent à des reins dont la perméabilité est légèrement diminuée, moins que lorsque le retard existe pour les deux substances. Il est possible, à notre sens, que le délai d'apparition du chromogène doive être tenu pour celui qui indique le début de l'élimination dans l'interprétation de l'épreuve ; et que sa présence à la place du bleu, indique tout autre chose que des modifications de la perméabilité, peut-être des modifications chimiques relevant de troubles fonctionnels des reins ou d'autres organes. Mais nous ne savons rien à ce sujet.

Tels sont les éléments de l'élimination du bleu, que nous avons notés dans nos observations ; nous avons tenu à dire au préalable le sens qu'on leur accorde actuellement. Nous ne parlerons de la valeur générale du procédé, qu'après avoir exposé les résultats qu'il nous a donnés ; car ceux-ci seront d'un grand

poids dans cette appréciation, puisque, pour chaque cas nous avons poursuivi à la fois l'étude de la perméabilité au bleu, et celle de la perméabilité vraie par les divers procédés connus actuellement.

DEUXIÈME PARTIE

EXPOSÉ ANALYTIQUE DE NOS RECHERCHES.

Sommaire. — Élimination des poisons : elle est respectée dans sept cas, entravée dans les autres ; absence de rapport constant et nécessaire entre la toxicité urinaire et la toxicité du sérum. — Élimination de l'eau et des principes de l'urine : La diminution de l'élimination des substances fixes tient soit à la diminution supra-rénale de ces substances dans le sang, soit à l'amoindrissement de la fonction rénale. — Élimination du bleu de méthylène : la perméabilité au bleu est normale ou diminuée. — Concordance des résultats fournis par chaque procédé et valeur séméiologique de ceux-ci ; néphrites à reins perméables et néphrites à reins imperméables.

Avec la méthode que nous venons d'exposer, nous avons étudié ce que devient la fonction d'excrétion des reins au cours des néphrites chroniques, par les moyens suivants :

I. Mode d'élimination des poisons de l'organisme, par l'analyse physiologique du sérum sanguin et des urines.

II. Mode d'élimination des substances excrémentitielles de l'organisme, par l'analyse chimique du sang et des urines.

III. Mode d'élimination de substances expérimentalement introduites dans l'organisme par le procédé du bleu de méthylène de MM. Achard et Castaigne.

Nous avons étudié ainsi 21 cas dont nous allons d'abord présenter une vue d'ensemble comprenant les principaux traits cliniques (1), et les recherches auxquelles ils ont donné lieu. Puis

(1) Les observations complètes sont consignées avec tous les détails à la fin de ce mémoire, où l'on pourra vérifier la signification pathologique que nous leur attribuons.

nous interpréterons analytiquement les résultats que nous a donnés, à propos de chacun d'eux, chacun des modes d'exploration ci-dessus énoncés. Nous verrons alors que ces résultats convergent vers une conception unique, cohérente, dont nous réunirons synthétiquement les données nouvelles en un chapitre sur la physiologie pathologique des néphrites chroniques et de l'insuffisance rénale.

Observations résumées

OBS. I. — Néphrite syphilitique. Début il y a 4 mois, 9 mois après le chancre.

Anasarque : ascite, diarrhée, albuminurie abondante, pâleur anémique. Pas de manifestations nerveuses, ni cardio-pulmonaires. Pas d'hypertension artérielle.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 1915 gr. Sérum de 3 jours, dyspnée, miction, torpeur, mort à 48 cmc. *Autopsie* : pas de caillots.

Sérotoxicité : 25.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 2360 gr. 20 cmc. : Myosis, abattement. 35 cmc. : convulsion tonique, puis clonique. 40 cmc. : miction, dyspnée. 48 cmc. : convulsion. 56 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillots.

Urotoxicité : 23 et **Urotoxies** en 24 h. : **26.**

B. Elimination urinaire. Quantité en 24 h. : 620 cmc. Densité : 1021. Réaction : acide. Urée : par litre 20 gr. 81, en 24 h. : 12 gr. 98. Chlorures : par litre 4 gr., en 24 h. 2 gr. 48. Phosphates : par litre 1 gr.48, en 24 h. 0 gr. 91. Albumine : par litre 18 gr., en 24 h. 11 gr. 16.

C. Elimination du bleu de méthylène. Début : 1/2 heure. Durée : 36 h. Marche : continue, cyclique, max. 1 h. 1/2. Intensité : normale. Forme : chromogène et bleu parallèles.

OBS. II.— Néphrite d'origine et début ignorés, douleurs lombaires, œdème, albuminurie, diarrhée, bruit de galop peu prononcé, aucune manifestation urémique.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 2250 gr.

Sérum de 3 jours, opalescent et rose. L'injection des 18 cmc. ne produit aucun phénomène.

Sérotoxicité très inférieure à 7 cmc.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 2170 gr. 93 cmc. : dyspnée. 128 cmc. : convulsion. 150 cmc. : convulsion. 177 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillots. **Urotoxicité** : **81** et **Urotoxies** en 24 h. : **37.**

B. Elimination urinaire. Quantité en 24 h. 3050 cmc. Densité : 1008. Réaction : acide. Couleur : jaune. Urée : par litre 4 gr. 96, en 24 h. 15 gr. 12. Chlorures : par litre 5 gr. 7, en 24 h. 17 gr. 38. Phosphates : par litre 0 gr. 87, en 24 h. 2 gr. 65. Albumine : par litre 3 gr., en 24 h. 9 gr. 15.

C. Elimination du bleu de méthylène. Début : 1/2 heure. Durée : 24 h. Marche : continue, cyclique, max. 7 h. Intensité : moyenne. Forme : bleu et chromogène.

OBS. III. — Néphrite post-grippale, à début aigu, il y a 18 mois.

Poussées aiguës caractérisées par des crises d'anasarque avec dyspnée et diarrhée.

Actuellement pas d'œdème, hypertrophie du cœur et hypertension artérielle, le bruit de galop s'est développé pendant le séjour du malade à l'hôpital. Polyurie et albuminurie abondantes. Bronchite subaiguë.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 1650 gr. Sérum de 4 jours. L'injection de 27 cmc. ne produit aucun phénomène. **Sérotoxicité** inférieure à **16**.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 1440 gr. Injection : polypnée, dyspnée, deux mictions, secousses convulsives et hémoptysie, 3 grandes convulsions toniques terminales. 82 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillot. Hémorrhagie pulmonaire. **Urotoxicité** : **26** et **Urotoxies** en 24 h. : **31.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 1775 cmc. Couleur : bouillon de viande. Densité : 1012. Urée : par litre 6 gr. 20, en 24 h. 11 gr. Chlorures : par litre 3 gr., en 24 h. 5 gr. 32. Phosphates : par litre 0 gr. 90, en 24 h. 1 gr. 60. Albumine : par litre 2 gr., en 24 h. 3 gr. 55.

C. Elimination du bleu. Début : 1 h. Durée : 4 jours. Intensité : forte (24 h.) puis moyenne. Marche : cyclique. Forme : pas de chromogène.

OBS. IV. — Néphrite, dont le début semble remonter à une dizaine d'années par douleurs lombaires et diarrhée ; puis œdème et ana-

sarque en 1897, alors on trouve 16 gr. d'albumine dans les urines ; à ce moment crise urémique.

Pelade, prurigo, vitiligo. Actuellement : œdème, diarrhée, ébauche de bruit de galop.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 1840 gr. Sérum de 4 jours, opalescent, myosis, dyspnée, petite convulsion terminale, mort à 30 cmc. *Autopsie* : caillots cardiaques.

Sérotoxicité : 16.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 2060 gr. 70 cmc. : dyspnée, convulsions. 101 cmc. : mort. *Autopsie* : caillots.

Urotoxicité : 49 et **Urotoxies** en 24 h. : **26.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 1300 cmc. Réaction : acide. Densité : 1016. Urée : par litre 6 gr. 40, en 24 h. 8 gr. 32. Chlorures : par litre 3 gr. 7, en 24 h. 4 gr. 81. Phosphates : par litre 0 gr. 95, en 24 h. 1 gr. 32. Albumine : par litre 18 gr., en 24 h. 23 gr. 40.

C. Elimination du bleu. Début : Chromogène : 1 h. 1/4. Bleu : 15e h. Durée : Chromogène : 78 h. Bleu : 24 h. Marche : continue, cyclique. Intensité : forte pour le chromogène, minime pour le bleu. Forme : il ne s'est éliminé que très peu de bleu en nature.

OBS. V. — Néphrite à début aigu post-grippal il y a un an ; anasarque et albuminurie. Depuis et actuellement : œdème, douleurs lombaires, diarrhée ; pas de signes cardio-artériels, petites crises urémiques, céphalée, vertiges, nausées avec oligurie et augmentation de l'albuminurie.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 2240 gr. Sérum de 4 jours, opalescent. 40 cmc. : dyspnée, défécations, convulsion terminale. 65 cmc. : mort. *Autopsie* : caillots mous dans le cœur droit.

Sérotoxicité : 29.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 2220 gr. 40 cmc. : myosis, 80 cmc. : dyspnée de Cheyne-Stokes, 100 cmc. : miction et défécation, convulsion terminale, 105 cmc. : mort.

Urotoxicité : 47 et **Urotoxies** en 24 h. : **21.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 1000 cmc. Couleur : jaune pâle. Densité : 1014. Réaction : acide. Urée : par litre 17 gr. 65. Chlorures : 2 gr. 4. Phosphates : par litre 2 gr. 02. Albumine : par litre 3 gr.

C. Elimination du bleu. Début : 1 h. Durée : 9 jours. Marche :

intermittente. Intensité : variable, autour de la moyenne. Forme : bleu et chromogène parallèles.

OBS. VI. — Néphrite à début difficile à préciser.

Actuellement : anasarque et albuminurie abondante, polyurie, bruit de galop.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum*. Lapin de 2275 gr. Sérum de 2 jours, mort à 40 cmc. *Autopsie* : pas de coagulations ; lapine gravide.

Sérotoxicité : 17.

2° *Toxicité de l'urine*. Lapin de 2585 gr., myosis, ni dyspnée, ni miction. 132 cmc. : convulsions tétaniques. 150 cmc. : une autre. 155 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillots.

Urotoxicité : 59 et **Urotoxies** en 24 h. : **45.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 2700. Densité : 1005. Réaction : acide. Urée : par litre 3 gr. 78, en 24 h. : 10 gr. 20. Chlorures : par litre 3 gr. 6, en 24 h. 9 gr. 72. Phosphates : 0 gr. 40, en 24 h. : 1 gr. 08. Albumine : 3 gr. 25, en 24 h. 8 gr. 77.

C. Elimination du bleu. Début : 1 h. Durée : 32 h. Intensité : faible, puis minime. Marche : polycyclique. Forme : chromogène, prépondérant au début, a cessé avant le bleu.

OBS. VII. — Néphrite syphilitique. La maladie a duré 4 ans, ayant débuté quelques mois après le chancre. Au début : œdème et albumine considérables, celle-ci a diminué petit à petit, et la quantité des urines a augmenté ; en même temps s'est développé bruit de galop, qui coexiste actuellement avec anasarque, péricardite et hydrothorax.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum*. Lapin de 2730 gr. Sérum de 2 jours, mort 2 minutes après l'injection de 30 cmc. *Autopsie* : pas de caillots.

Sérotoxicité : 10.

2° *Toxicité de l'urine*. Lapin de 2360 gr. Myosis, ni miction, ni dyspnée ; torpeur : 96 : mort. *Autopsie* : pas de caillots.

Urotoxicité : 40 et **Urotoxies** en 24 h. : **37.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 1200 cmc. Densité : 1020. Urée : par litre 13 gr. 24, en 24 h. 15 gr. 88. Chlorures : par litre 2 gr. 67, en 24 h. 3 gr. 20. Phosphates : par litre 1 gr., en 24 h. 1 gr. 20. Albumine : par litre 14 gr., en 24 h. 16 gr. 80.

C Elimination du bleu. Début : Chromogène : 1 h. Bleu : 1 h. 1/2. Durée : 5 jours. Intensité : faible. Marche : max. 8e à 10e h., une intermittence le 2e jour ; forme : bleu et chromogène parallèles.

D. Examen anatomique. Reins gros et bigarrés, avec kystes et léger degré d'atrophie blanche de la substance corticale. p. : 330 gr. (les 2 reins). Lésions de glomérulo-néphrite diffuse avec sclérose intertubulaire, foyers embryonnaires, atrophie fibreuse des glomérules, lésions atrophiques et dégénératives des épithéliums.

OBS. VIII. — Néphrite datant de quelques années ; anasarque, anémie spéciale ; bruit de galop. Manifestations d'urémie dyspnéique et gastro-intestinale avec oligurie extrême. Antécédents d'alcoolisme et de morphinisme.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum*. Lapin de 2250 gr. Sérum de 3 jours (recueilli dans de mauvaises conditions), dyspnée, convulsion terminale. 36 cmc. : mort.

Sérotoxicité : 16.

2° *Toxicité de l'urine*. Lapin I de 2390 gr. : 48 cmc. sont injectés ; survie.

Lapin II de 2330 gr. 40 cc. : Cheyne-Stokes, secousses convulsives, 70 cmc. : polypnée, 110 cmc. : myosis, 170 cmc. : convulsions, 181 cmc. : mort.

Urotoxicité : 77 et **Urotoxies** en 24 h. : **2.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 205 cmc. Densité : 1010. Réaction : acide. Urée : par litre 6 gr. 405, en 24 h. 1 gr. 313. Chlorures : par litre 1 gr. 60, en 24 h. 0 gr. 328. Phosphates : par litre 0 gr. 63, en 24 h. 0 gr. 129. Albumine : se précipite à flots ; n'a pas été dosée exactement.

C. Elimination du bleu. Début : 2 h. Durée : 7 jours. Marche : continue, cyclique, max. à la 4e h. Intensité : forte. Forme : bleu, pas de chromogène.

OBS. IX. — Néphrite à début obscur. Actuellement : anasarque, hydropisies, albuminurie, diarrhée, folie brightique.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum*. Lapin de 1810 gr. Sérum de 2 jours, 28 cmc. : miction, polypnée, torpeur. 50 cmc. : dyspnée. 58 cmc. : agitation. 65 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillots.

Sérotoxicité : 35.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 2095 gr. 25 cmc. : miction. 35 cmc. : dyspnée. 130 cmc. : petites convulsions. 152 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillots.

Urotoxicité : 72 et **Urotoxies** en 24 h. : **10.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 750 cmc. Réaction : acide. Densité : 1017. Urée : par litre 26 gr. 48, en 24 h. 19 gr. 85. Chlorures : par litre 3 gr. 5, en 24 h. 2 gr. 62. Phosphates : par litre 1 gr. 22, en 24 h. 0 gr. 91. Albumine : par litre 1 gr., en 24 h. 0 gr. 75.

C. Elimination du bleu. Début : ignoré. Durée : bleu 24 h., chromogène, 3 jours. Marche : cyclique. Intensité : bleu, faible, chromogène, forte. Forme : chromogène, prépondérant.

OBS. X. — Goutte antérieure. Aortite.

Symptômes de néphrite interstitielle (petits signes) ; léger œdème, qui cède rapidement. Aucune manifestation urémique.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* N'a pu être recherchée.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 2030 gr. 50 cmc. : myosis, secousses convulsives. 60 cmc. : miction, polypnée, convulsions. 155 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillots.

Urotoxicité : 76 et **Urotoxies** en 24 h. : **85.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 2700 cmc. Densité : 1007,5. Réaction : alcaline. Urée : par litre 9 gr. 92, en 24 h. 26 gr. 78. Chlorures : par litre 4 gr. 5, en 24 h. 12 gr. 15. Phosphates : par litre 0 gr. 77, en 24 h. 2 gr. 07 Albumine : traces.

Elimination du bleu. Début : 1 h. Durée : 7 jours. Intensité : faible ou minime selon : Marche : polycyclique et intermittente. Forme : chromogène pendant 24 h.

OBS. XI. — Néphrite saturnine. Début très insidieux, très fruste, remontant à un ou deux ans. L'intoxication plombique date de 30 ans.

Actuellement asthénie, doigt mort et autres petits signes, anémie, hypertension artérielle ; bruit de galop, pas d'œdème. Pas de manifestation urémique.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 1990 gr. Sérum de 2 jours, convulsions, mort à 28 cmc. *Autopsie* : caillots dans le cœur droit.

Sérotoxicité : 14.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin I de 2110 gr. 50 cmc. : miction. 80 cmc. : dyspnée. On interrompt à 88 cmc. survie.

Lapin II de 1960 gr. 45 cmc. : miction. 55 cmc. : myosis. 85 cmc. : dyspnée. 90 cmc. : 2e miction. 120 cmc. : 3e miction. 131 cmc. On interrompt. L'animal est mort 3 jours après.

Urotoxicité : inférieure à **70** et **Urotoxies** en 24 h. : moins de **16**.

B. Elimination urinaire. Quantité : 1125 cmc. Densité : 1014. Réaction : acide. Urée : par litre 13 gr. 24, en 24 h. 14 gr. 89. Chlorures : par litre 4 gr., en 24 h. 4 gr. 5. Phosphates : par litre 0 gr. 87, en 24 h. 0 gr. 97. Albumine : traces.

C. Elimination du bleu. Début : 6 h. 1/2. Durée : 30 h. Marche : continue, cyclique, max. 10 h. Intensité : faible. Forme : bleu exclusivement.

OBS. XII. — Angiosclérose. Depuis un mois, vomissements, céphalalgie.

Actuellement langue sèche, ébauche de bruit de galop, œdème des jambes peu prononcé, myosis, hypothermie, oligurie, coma terminal.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 2170 gr. Sérum de 2 jours. 25 cmc. : agitation. 45 cmc. : petites secousses convulsives. 57 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillots.

Sérotoxicité : 26.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 2290 gr. 30 cmc. : agitation, myosis. 70 cmc. : polypnée. 130 cmc. : dyspnée. 151 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillots.

Urotoxicité : 65 et **Urotoxies** en 24 h. : **11.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 746 cmc. Réaction : acide. Urée : par litre 6 gr. 53, en 24 h. 4 gr. 87. Chlorures : par litre 3 gr. 10, en 24 h. 2 gr. 31. Phosphates : par litre 1 gr. 22, en 24 h. 0 gr. 91. Albumine : 3 gr., en 24 h. 2 gr. 23.

C. Examen anatomique. 2 reins de 270 gr. Capsule adhérente, aspect de rein bigarré avec atrophie de la substance corticale.

Sclérose rénale en foyers, alternant avec des lobules normaux ou hypertrophiés, glomérulite avec tendance fibreuse, et congestion intense. Lésions d'artérite chronique.

OBS. XIII. — Angiosclérose. Actuellement : accès de dyspnée avec

signes de bronchite, d'insuffisance hépatique et cardiaque, hypertrophie et hypotension, oligurie.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum*. Lapin de 1830 gr. Sérum de 2 jours. 60 cmc. : miction. 88 cmc. : on interrompt, l'animal est affaissé et dyspnéique, mort 18 heures après. *Autopsie* : hémorrhagie pulmonaire et hépatique, reins blancs, urine sanglante dans a vessie.

Sérotoxicité : inférieure à **48**.

2° *Toxicité de l'urine*. Lapin de 1830 gr. Dyspnée, agitation, myosis, convulsions, mort à 81 cmc. *Autopsie* : pas de caillots.

Urotoxicité : **44**. **Urotoxies** en 24 h. : **9**.

B. Elimination urinaire. Quantité : 420 cmc. Densité : 1018. Urée : par litre 28 gr. 54, en 24 h. 11 gr. 98. Phosphates : par litre 3 gr. 05, en 24 h. 1 gr. 28. Albumine : traces.

C. Elimination du bleu. Début : 1 h. 1/2. Durée : 4 jours. Intensité : moyenne. Marche : polycyclique. Forme : chromogène concomitant pendant 24 h.

D. Examen anatomique. Reins petits, irréguliers, lobulés, kystiques, atrophie rouge à la coupe.

Glomérulite proliférative, pas d'atrophie fibreuse, sclérose embryonnaire, lobules atrophiés et lobules hypertrophiés, artérite chronique, congestion.

OBS. XIV. — Angiosclérose. Actuellement : respiration de Cheyne-Stokes, bruit de galop, athérome artériel, épistaxis, céphalalgie et torpeur, cachexie artérielle.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum*. Lapin de 1950 gr. Sérum de 3 jours. 15 cmc. : myosis. 40 cmc. : dyspnée, convulsion terminale. 60 cmc. : mort.

Sérotoxicité : **30**.

2° *Toxicité de l'urine*. Lapin de 2390 gr. 10 cmc. : myosis, agitation. 32 cmc. : miction, dyspnée. 72 cmc. : convulsion. 76 cmc. : mort.

Urotoxicité : **31** et **Urotoxies** en 24 h. : **10**.

B. Elimination urinaire. Quantité : 340 cmc. Réaction : acide. Densité : 1026. Urée : par litre 48 gr. 40, en 24 h. 16 gr. 45. Chlorures : par litre 8 gr. 92, en 24 h. 2 gr. 83. Phosphates : par litre 3 gr. 52, en 24 h. 1 gr. 19. Albumine : traces.

C. Elimination du bleu. Début : ignoré, ne dépasse pas la 5e h.

Durée : 5 jours. Marche : continue, cyclique, maximum au 2e jour. Intensité : moyenne. Forme : bleu.

OBS. XV. — Angiosclérose, urémie cardio-rénale.

La malade a été suivie très peu de temps, oligurie, œdème des jambes, arythmie, dyspnée.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum*. Lapin de 2250 gr. Sérum de 24 heures, myosis, dyspnée, on interrompt à 80 cmc., hématurie, mort 5 h. après.

Sérotoxicité : inférieure à **35**.

2° *Toxicité de l'urine*. Lapin de 1930 gr. Urines : 400 cmc. Densité : 1023. 40 cmc. : myosis, miction. 80 cmc. : dyspnée, miction, secousses convulsives. 116 cmc. : mort.

Urotoxicité : **60** et **Urotoxies** en 24 h. : **6**.

B. Elimination urinaire. Les urines injectées n'ont pu être analysées chimiquement.

C. Elimination du bleu. Début : 1 h. 1/4. Durée : 36 h. Marche : continue, maximum à la 3e h. Intensité : forte. Forme : bleu et chromogène parallèles.

OBS. XVI. — Angiosclérose ; bruit de galop alternant avec arythmie ; dyspnée intermittente ; signes d'insuffisance hépatique ; œdème des jambes, oligurie.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum*. Exp. I. Lapin de 2130 gr. Sérum de 3 jours, myosis, convulsions. Mort à 40 cmc. *Autopsie* : Caillots dans le cœur droit.

Sérotoxicité : **18**.

Exp. II, deux mois plus tard. Lapin de 2080 gr. Sérum de 2 jours. Mort à 15 cmc. *Autopsie* : caillots à droite.

Sérotoxicité : **7**.

2° *Toxicité de l'urine*. Lapin de 2700 gr. 30 cmc. : cris, myosis. 58 cmc. : mort. *Autopsie* : caillots intra-cardiaques.

Urotoxicité : **21** et **Urotoxies** en 24 h. : **23**.

B. Elimination urinaire. Quantité : 500 cmc. Réaction : acide. Densité : 1034 cmc. Urée : par litre 54 gr. 60, en 24 h. 27 gr. 30. Chlorures : par litre 5 gr. 53, en 24 h. 2 gr. 76. Phosphates : par litre 0 gr. 38, en 24 h. 0 gr. 19. Albumine : par litre 4 gr., en 24 h. 2 gr.

C. Elimination du bleu. Début : 1 h. Durée : 4 jours. Marche :

continue, cyclique. Intensité : moyenne, puis minime. Forme : bleu exclusivement.

D. Examen anatomique. Gros reins rouges et durs. Glomérulite et congestion glomérulaire ; pas de sclérose intertubulaire ; artérite chronique.

OBS. XVII. — Hypertrophie prostatique ; pyélo-néphrite ; polyurie.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 1665 gr. Sérum de 2 jours. 30 cmc. : dyspnée, convulsions. 39 cmc. : mort. *Autopsie* : caillots mous à droite.

Sérotoxicité : 23.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 1985 gr. 98 cmc. : miction. 186 cmc. : miction. 533 cmc. : on interrompt, survie de 20 h.

Urotoxicité : inférieure à **268** et **Urotoxies** en 24 h. : moins de **13**.

Cette urine est dépouillée de toute toxicité.

B. Elimination urinaire. Quantité : 3750 cmc. Densité : 1006. Réaction : acide. Urée : par litre 7 gr. 56, en 24 h. 28 gr. 35. Chlorures : par litre 5 gr. 2, en 24 h. 19 gr. 5. Phosphates : par litre 0 gr. 5, en 24 h. 1 gr. 87. Albumine : par litre 0 gr. 50, en 24 h. 1 gr. 87.

C. Elimination du bleu. Début. Chromogène : 1 h. Bleu : 3 h. 1 2. Durée : 3 jours. Marche : cyclique. Intensité : faible.

OBS. XVIII. — Hypertrophie prostatique, pyélo-néphrite ; polyurie trouble.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 2075 gr. Sérum de 2 jours. 30 cmc. : agitation, convulsions. 35 cmc. : mort. *Autopsie* : caillots à droite.

Sérotoxicité : 16.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 1980 gr. 88 cmc. : agitation. 260 cmc. miction, torpeur, dyspnée ; pas de myosis, exophtalmie, congestion conjonctivale, larmoiement, diarrhée. 389 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillots.

Urotoxicité : 196 et **Urotoxies** en 24 h. : **10.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 2125 cmc. Réaction : acide. Densité : 1010. Urée : par litre 9 gr. 15, en 24 h. 19 gr. 44. Chlorures :

par litre 8 gr. 4, en 24 h. 17 gr. 85. Phosphates : par litre 0 gr. 88, en 24 h. 1 gr. 87. Albumine : par litre 0 gr. 10, en 24 h. 0 gr. 21.

C. Elimination du bleu. Début : 1 h. Durée : 2 jours. Marche : polycyclique. Intensité : moyenne. Forme : bleu.

OBS. XIX. — Cystite et lithiase urinaires anciennes.

Hypertrophie prostatique et pyclo-néphrite. Actuellement anurie terminale avec phénomènes d'intoxication.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 2220 gr. Sérum de 4 jours. 70 cmc. : convulsions. 80 cmc. : mort. *Autopsie* : pas de caillots.

Sérotoxicité : 36.

2° *Toxicité urinaire.* N'a pu être recherchée.

B. Elimination urinaire. Quantité : 275 cmc. Urée : par litre 12 gr.5, en 24 h. 0 gr. 96. Albumine : par litre, 6 gr., en 24 h. 1 gr. 65.

C. Elimination du bleu. Des traces de bleu ont passé quelques heures après l'injection.

D. Examen anatomique. Bassinets dilatés et atrophie de la substance médullaire. Zones de sclérose rénale ayant étouffé les éléments du rein, alternant avec des lobules relativement conservés.

OBS. XX. — Néphrite hémorrhagique ou tuberculose rénale : gros rein droit ; albuminurie ; bruit de galop ; pas d'œdème.

Aucune manifestation urémique.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum.* Lapin de 2070 gr. Sérum de 3 jours, lactescent. 20 cmc. : convulsions, mort. *Autopsie* : caillots dans le cœur droit.

Sérotoxicité : 9.

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 1885 gr. Dyspnée, agitation, miction, convulsions, mort à 421 cmc. *Autopsie* : pas de caillots.

Urotoxicité : 233 et **Urotoxies** en 24 h. : **11.**

B. Elimination urinaire. Quantité : 2700 cmc. Densité : 1010. Urée : par litre 8 gr. 32, en 24 h. 22 gr. 46. Chlorures : par litre 5 gr., en 24 h. 13 gr. 5. Phosphates : par litre 1 gr. 30, en 24 h. 3 gr. 51. Albumine : par litre 2 gr. 50, en 24 h. 6 gr. 75.

C. Elimination du bleu. Début : 1/2 h. Durée : 4 jours. Intensité : moyenne. Marche : polycyclique. Forme : bleu et chromogène.

OBS. XXI.— Néphrite dont le début a été marqué en 1895 par œdème, vomissements, albuminurie.

Actuellement 2 seuls symptômes : albuminurie, œdème de la face minime. Aucun autre signe de néphrite : âge 33 ans.

A. Elimination toxique. 1° *Toxicité du sérum...*

2° *Toxicité de l'urine.* Lapin de 1885 gr. Miction, dyspnée, convulsions, mort à 211 cmc. *Autopsie* : pas de caillots.

Urotoxicité : **111** et **Urotoxies** en 24 h. : **9**.

B. Elimination urinaire. Quantité : 1000 cmc. Densité : 1011. Urée : 9 gr. 10. Chlorures : 2 gr. 6. Phosphates : 1 gr. 62. Albumine : 1 gr.

C. Elimination du bleu. Début : 1 h. 1/2. Durée : 6 jours. Marche : cyclique. Intensité : moyenne. Forme : pas de chromogène.

CHAPITRE PREMIER

Modes d'élimination des poisons de l'organisme.

Toxicité du sérum sanguin et des urines dans les néphrites chroniques.

Pour pouvoir apprécier la valeur des chiffres que nous avons trouvés dans nos recherches, il nous faut d'abord être fixé sur les coefficients de toxicité normale du sérum sanguin et de l'urine.

I. — Toxicité de l'urine normale. — D'après M. Bouchard, la toxicité de l'urine normale est de 45 ; il faut 45 centimètres cubes d'urine normale d'individu adulte pour tuer 1 kilogramme de lapin ; et comme on sait que cet individu émet en 24 heures, 1250 centimètres cubes en moyenne d'urine, on en conclut donc que dans ce laps de temps, cet individu rend en moyenne 33 urotoxies.

D'après M. Guinard (de Lyon) la toxicité de l'urine normale serait de 132 centimètres cubes.

D'après Mairet et Bosc elle est de 67 centimètres cubes. Notre technique se rapprochant plutôt de celle de Bouchard et de Mairet et Bosc, il était à supposer que nos chiffres se rapprocheraient des leurs ; nous avons fait trois expériences pour vérifier cette hypothèse.

Exp. I. — *Urine normale*. Homme de 27 ans, de santé parfaite. Régime alimentaire pendant 24 heures : 2 litres 1/2 de lait et 300 gr. de pain. Urine de ces 24 heures (pendant le mois d'août, très chaud) quantité : 800 cmc.

Densité : 1021. Réaction : acide.

Lapin de 2470 gr. Injection de 5 cmc. à la minute : miction peu abondante, gêne respiratoire qui va s'accentuant, myosis, torpeur et crampe, dyspnée progressive, secousses convulsives, mort à 104 cmc.

Autopsie : pas de caillots.

Toxicité : **42** et **Urotoxies** en 24 h. : **19.**

Exp. II. — Même individu. Urine émise pendant l'hiver. Urines des 24 h. Quantité : 1000 cmc. Densité : 1027. Réaction : acide.

Lapin de 2490 gr., miction, défécations, quelques convulsions. Mort à 110 cmc.

Toxicité : **44** et **Urotoxies** en 24 h. : **22.**

Exp. III. — *Urine normale.* Homme de 26 ans de bonne santé. Régime alimentaire habituel. Urine de 24 h. Quantité : 1050 cmc. Densité : 1025. Réaction : acide.

Lapin de 1950 gr. Myosis, dyspnée, agitation jusqu'à la mort à 60 cmc.

Autopsie : pas de caillots.

Toxicité : **30** et **Urotoxies** en 24 h. : **35.**

On voit que les chiffres présentent entre eux des écarts sensibles. Cela tient à la différence des techniques employées par chacun des observateurs, et nullement à l'insuffisance de la méthode, ainsi que nous pensons l'avoir démontré dans le travail critique, que nous avons déjà mentionné à plusieurs reprises. Chaque auteur obtient avec une technique déterminée des résultats très voisins pour une même urine, et comparables entre eux pour des urines différentes ; ces chiffres ne sont cependant que voisins, et non identiques. Cela n'irait pas sans inconvénients, si nous exigions pour ces coefficients une valeur numérique rigoureusement mathématique. Mais cette prétention nous semble tout à fait incompatible avec la variabilité des phénomènes biologiques, et au surplus elle n'est rien moins qu'indispensable aux études que nous poursuivons. Nous n'avons à étudier ici que des rapports ; la toxicité est-elle normale, augmentée ou diminuée, dans tel cas donné ? Telle est la seule question, nous l'avons déjà dit, que nous devons résoudre. Et nous avons vu que la mé-

thode de Bouchard est parfaitement susceptible de le faire avec une exactitude, qui, pour n'être pas mathématique, n'en est pas moins scientifique. Il convient, pour cela, de ne tenir compte que des écarts notables pour l'état pathologique, et il suffit de déterminer un coefficient moyen pour l'état normal ; or c'est là tâche aisée : nous considérons comme représentant une toxicité normale les chiffres qui varieront entre les limites de 30 à 50 comme toxicité brute ; entre 20 et 35 comme élimination urotoxique. Ce ne sont que des différences sensibles avec ces chiffres que nous utiliserons pour nos conclusions ; celles-ci pourront encore s'établir malgré ces restrictions, que nous croyons nécessaires, et elles n'en seront que plus légitimes. C'est aussi en raison de ces réserves que nous avons cru tout à fait inutile de pousser nos calculs jusqu'aux fractions d'unité de toxicité.

II. Toxicité du sérum sanguin normal. — Les chiffres, trouvés pour le sérum sanguin, varient encore plus, selon les auteurs, que ceux de la toxicité des urines. C'est ce qu'on verra par le tableau suivant :

Rummo et Bordoni	10
Massion	10
Leclainche et Rémond	23
Charrin	27
Mairet et Bosc	15
Castellino	12 à 15
Pagano	8
Dumarest	17
Rouma	24
Albu	9,5

Les grandes différences constatées sont immédiatement explicables par des différences de technique. C'est ainsi que les chiffres de toxicité considérable (10 et moins de 10) se rapportent, pour

la plupart des auteurs, à la toxicité vraie, et les chiffres de toxicité relativement faible (15 à 30), à la toxicité expérimentale. C'est uniquement à cette dernière que nous nous sommes adressé dans ce travail.

La technique que nous avons suivie se rapproche surtout de celle de Leclainche et Rémond, Charrin et Rouma ; il y avait donc lieu de penser que les chiffres que nous trouverions pour la toxicité du sérum seraient comparables aux leurs.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier un sérum d'individu normal ; mais, étant donné les réflexions précédentes et la gamme de chiffres, que nous avons trouvés chez les individus atteints de néphrites, nous pensons être en droit de considérer comme toxicité normale, avec notre technique, celle dont la valeur varie entre 20 et 30. Au-dessous de 20, nous dirons que la toxicité est augmentée ; au-dessus de 30, qu'elle est diminuée. Mais, là encore, nous ne baserons de conclusions que sur des écarts assez larges, pour qu'ils suffisent à les légitimer aux yeux de tous.

Ce préambule étant posé, abordons maintenant notre vrai sujet, qui est la recherche de la toxicité du sérum et des urines au cours des néphrites. Nous savons que notre but est de déceler le mode d'élimination des substances toxiques, et que nous n'avons étudié parallèlement la toxicité du sérum que pour pouvoir contrôler la part exacte qui revient à la fonction rénale dans la quantité de poisons éliminés ; et déterminer les conséquences qu'exercent sur la toxicité du sérum les variations de l'élimination toxique.

Le résultat le plus frappant de nos recherches est le suivant, comme on peut s'en rendre compte par les observations précédentes : *l'élimination des substances toxiques n'est pas diminuée d'une manière constante au cours des néphrites chroniques*. Il est des cas où cette élimination est entravée ; il en est d'autres, au contraire, où elle est normale et même exagérée. Si nous ex-

trayons des observations précédentes ce qui concerne cette part d'élimination, et que nous réunissions les coefficients toxiques trouvés, nous sommes amené à les classer sous ces deux chefs ; élimination entravée ; élimination respectée.

A. — *Cas où l'élimination des poisons est entravée.*

Ces cas sont rapportés dans le tableau suivant, par ordre de diminution décroissante de l'élimination.

TABLEAU I.

OBSERVATIONS	TOXICITÉ SÉRUM ST	TOXICITÉ URINES UT	TOXICITÉ URINES en 24 h.
VIII	16	55	2
XV	35	60	6
XXI	»	111	9
XIII	48	14	0
XVIII	10	196	10
IX	35	72	10
XIV	30	31	10
XX	9	233	11
XII	26	65	11
XVII	23	268	13
XVI I	18	21	23
XVI II	5	35	13

Nous devons ajouter à ces cas deux autres, où l'élimination toxique en 24 heures est peu diminuée ou sensiblement normale, mais où néanmoins la perméabilité rénale aux poisons est entravée.

Ce sont les deux suivants :

Tableau II

OBSERVATIONS	TOXICITÉ SÉRUM ST	TOXICITÉ DES URINES	
		UT	en 24 h.
X	»	76	35
XI	14	inférieure à 70	supérieure à 16

Ici le taux normal de l'élimination en 24 heures est rétabli du fait de la polyurie, mais le chiffre de UT montre bien que le passage des poisons au niveau du rein est entravé. Ces deux cas rentrent donc dans la catégorie, dont nous nous occupons actuellement.

La première question que l'on doive se poser en face de ces résultats est la suivante : y a-t-il diminution de toxicité urinaire, parce qu'il y moins de substances toxiques produites dans l'organisme, ou parce qu'il y en a moins d'éliminées par les reins? Si la diminution de la toxicité urinaire était liée à la diminution du taux des substances toxiques en circulation dans le sang, il en résulterait que les cas d'hypotoxicité du sérum coïncideraient surtout avec les cas d'hypotoxicité des urines. Or, c'est précisément le contraire qui se produit et nous voyons que les cas d'hypotoxicité du sérum correspondent justement aux cas où la toxicité urinaire est le moins diminuée, où la fonction rénale par conséquent est le moins altérée : ceci se constate en mettant en parallèle les valeurs de ST et celle de UT dans les cas où ST est le plus faible :

Tableau III

OBSERVATIONS	ST	UT
XIV	30	31
IX	35	72
XIII	48	44
XV	35	60

Réciproquement, dans la même hypothèse, les cas où ST est le plus considérable devraient répondre aux cas où UT serait le moins diminué. Là encore, c'est le contraire que nous constatons :

Tableau IV

OBSERVATIONS	ST	UT
XX	9	233
XI	14	moins de 70
XVIII	16	196
VIII	16	77

Nous voyons donc que là où le sérum est hypertoxique, les urines sont plutôt hypotoxiques ; et que là où le sérum est hypotoxique, les urines renferment une quantité normale de substances toxiques. Il en résulte donc que l'hypotoxicité des urines est due, dans ces cas, à la diminution de l'élimination rénale, et non à la moindre production supra-rénale de substances toxiques. La fonction rénale est donc bien entravée, dans ces différents cas.

Ce premier point étant fixé, il est intéressant de voir les effets sur la toxicité du sérum de la diminution de l'élimination uro-

toxique. Y a-t-il un rapport inversement proportionnel entre la toxicité du sérum et celle des urines? Pour juger de l'existence de ce rapport, il ne faut plus seulement considérer ici la quantité de substances toxiques contenues dans l'urine, comme nous venons de le faire pour apprécier la fonction du filtre rénal à l'égard de ces substances ; il y a lieu d'envisager la quantité d'urine éliminée en un temps donné, et la quantité d'urotoxies qu'elle enlève à l'organisme durant ce temps ; car, en somme, un rein peut très bien livrer passage aux matières toxiques, mais si, sous l'influence d'autres facteurs, l'oligurie s'établit, le courant d'urine ne se fait plus, il en résulte qu'en définitive les substances toxiques ne sont pas éliminées ; la rétention toxique s'installe dans l'organisme. La perméabilité rénale aux toxines est mesurée par la valeur de UT ; l'élimination réelle des toxines est mesurée par le nombre d'urotoxies rendues en 24 heures. Or il est facile de vérifier, par la lecture du premier tableau où les observations sont rangées par ordre d'élimination urotoxique croissante, que la toxicité du sérum n'augmente pas au fur et à mesure que l'élimination diminue : la troisième colonne montre une série progressive de chiffres ; c'est celle de l'élimination ; la première colonne, celle de la sérotoxicité, montre une série désordonnée de chiffres, qui ne permet de saisir aucune loi de relations avec la précédente : il y a des cas où la rétention toxique, caractérisée par la diminution de l'élimination urotoxique coïncide avec l'hypertoxicité du sérum (obs. XX, XI, XVIII, VIII) ; il en est d'autres où elle coïncide avec un sérum de toxicité normale (obs. XIV, XII, XVII) ou diminuée (obs. IX, XIII, XV).

En résumé, d'après ces expériences, il n'existe pas de rapport constant et nécessaire entre le défaut d'élimination toxique urinaire et la toxicité du sérum.

Et nous passons aux cas où l'élimination est respectée :

B. — *Cas où l'élimination des poisons est respectée.*

Nous résumons ces cas dans le tableau suivant (1).

TABLEAU V

OBSERVATIONS	TOXICITÉ DU SÉRUM ST	TOXICITÉ DES URINES	
		UT	en 24 heures
VI	17	59	45
VII	10	40	37
III	Inférieure à 16	56	31
I	25	23	26
IV	16	49	26
V	29	47	21

Nous tenons à faire remarquer de suite que ces cas d'élimination rénale respectée sont plus rares que ceux de la catégorie précédente, presque de la moitié ; nous verrons plus tard qu'ils répondent à des formes cliniques plus rares aussi que celles auxquelles appartiennent ceux de la première série. Dans ces cas, il est une première distinction à faire : parmi eux nous en voyons où la perméabilité aux toxines est très exagérée ; mais où la quantité d'urines rendues en 24 heures est faible : tel le cas I, où 23 centimètres cubes d'urine suffisent à tuer 1 kilogramme de lapin, mais où 26 urotoxies seulement sont éliminées en 24 heures. A l'opposé de ces cas, nous avons ceux où la perméabilité est légèrement diminuée, mais où la quantité des urines, relativement forte, rétablit le taux normal ou même exagéré d'élimination toxique : ainsi les cas III, VI. Nous verrons plus tard que ces deux formules physiologiques répondent à deux étapes différentes

(1) Les observations sont rangées par ordre d'élimination urotoxique décroissante.

d'une même variété de néphrite chronique, celle qu'on a appelée la néphrite parenchymateuse, et qui se caractérise cliniquement surtout par l'œdème. Nous n'insisterons pas ici, mais nous tenions à faire de suite cette remarque pour montrer l'importance qu'il y a dans ces recherches à tenir compte des deux coefficients : perméabilité aux substances toxiques (UT), élimination des substances toxiques (urotoxies en 24 heures).

Ce tableau nous montre, lui aussi, qu'il n'existe aucune relation de proportionnalité entre la toxicité du sérum et celle des urines. Mais il est intéressant de noter que, dans ces faits d'élimination urotoxique conservée ou exagérée, nous ne voyons pas de cas où la toxicité du sérum soit diminuée ; ici elle est toujours normale ou exagérée ; ce fait rentre peut-être pour une part dans la toxicité exagérée des urines ; mais il ne suffit évidemment pas à l'expliquer, puisque la classe précédente d'observations nous a montré des cas de sérotoxicité équivalente, où l'urotoxicité était bien diminuée. En outre, nous l'avons dit, il y a loin d'exister une proportionnalité entre l'hypertoxicité du sérum et celle des urines ; les chiffres du tableau précédent le montrent suffisamment. Nous pouvons donc conclure que, dans les faits réunis ici, la fonction d'élimination toxique du rein est réellement normale ou exagérée. Et dans ceux-ci, malgré la conservation de la fonction rénale, la toxicité du sérum est normale ou exagérée.

Avant de passer à l'analyse des résultats donnés par les autres procédés, nous voulons revenir une dernière fois sur ce fait que dans 4 cas seulement sur 21 (VIII, XI, XVIII, XX), nous avons vu la toxicité du sérum être inversement proportionnelle à la toxicité des urines. Cette conception, que la logique pouvait imposer *a priori*, se trouve donc être trop simpliste et controuvée par les faits.

CHAPITRE II

Modes d'élimination des principes de l'urine.

Il convient à ce point de vue d'étudier l'élimination non seulement des produits solides tenus en dissolution dans l'urine, mais encore de l'eau elle-même qui les dissout ; en effet, *a priori*, on peut supposer que l'élimination n'est pas nécessairement égale pour l'une et pour les autres. Ce ne sont sans doute pas les mêmes organites rénaux qui président à l'élimination de l'eau et des substances fixes de l'urine, en sorte que la répartition inégale des lésions des néphrites, de même que d'autres conditions anatomiques et fonctionnelles, peuvent modifier différemment l'élimination de l'eau et celle des matériaux solides. Nous aurons à vérifier l'exactitude de ces hypothèses, lorsque nous aurons énoncé nos résultats.

Mais il nous fallait dès maintenant, pour les exposer, formuler cette distinction. En effet, il convient d'envisager séparément le taux des principes de l'urine par litre d'urine, du taux de ces mêmes principes éliminés avec l'urine rendue dans un temps déterminé, celui de 24 heures. Le premier jugera mieux de la perméabilité propre du rein aux substances excrémentitielles ; le second, de la valeur réelle de l'excrétion urinaire. Mais comme ces deux facteurs retentissent nécessairement l'un sur l'autre, dépendant dans une certaine mesure l'un de l'autre, on n'est pas en droit d'attribuer à chacun d'eux une valeur absolue, envisagée pour chacun indépendamment de l'autre, pour chacun détaché artificiellement de l'autre. La difficulté d'appréciation est donc

assez grande ; nous pensons qu'elle peut être relativement résolue par l'introduction d'un troisième facteur, la densité, qui peut servir de guide assez sûr au milieu du dédale de chiffres, donnés par les analyses d'urine.

L'analyse chimique de l'urine normale donne, on le sait, les chiffres suivants en moyenne (A. GAUTIER, *Chimie biologique*) :

Quantité	1250 cmc.
Densité	1020 »

	Par litre	En 24 heures
Urée	25,37	33 gr.
Chlorures	10,30	13,65
Phosphates	2,19	2,84
Albumine	pas.	

C'est en comparant à ces données normales, celles qui résultent de nos recherches que nous pourrons nous faire une opinion sur l'excrétion urinaire au cours des néphrites.

Le caractère le plus frappant de nos analyses est le suivant : *toutes les analyses faites chez des individus atteints de différentes variétés de néphrite chronique montrent que l'urine est toujours anormale.* Reste à préciser ces diverses anomalies, et à rechercher si elles sont toutes dues à des modifications de la fonction rénale.

L'élimination de l'eau est très variable ; nous avons observé un nombre presque égal d'oliguriques et de polyuriques ; et, à première vue, il semble impossible de ranger ces deux modalités fonctionnelles dans deux classes différentes de néphrites. En effet nous avons vu des néphrites interstitielles avec oligurie (XIV, XVI p. ex.) et avec polyurie (X, XI p. ex.) ; des néphrites avec albuminurie abondante et anasarque (type néphrite parenchymateuse), avec oligurie (I, VIII p. ex.) et avec polyurie (III, VII p. ex.). C'est ce qui a permis à certains auteurs de ne pas reconnaître comme fondé le caractère tiré de la quantité des urines

pour la classification des néphrites. Nous montrerons que cette conclusion est injustifiée, et que ces variations, qui semblent contradictoires à première vue, sont très explicables par l'évolution des néphrites de chaque groupe, et sont loin d'entraîner la disparition de ces groupes.

L'élimination des principes fixes de l'urine est au contraire presque toujours diminuée : nous ne l'avons trouvée augmentée que dans un cas, celui de l'observation XVI, où la densité est de 1034 ; mais ici l'oligurie est très accusée, de sorte que les 500 centimètres cubes d'urine rendus en 24 heures emportent une quantité quasi-normale de principes fixes (Urée : 27 gr. 30). De même nous avons vu que les reins de ce sujet livraient un passage exagéré aux toxines (UT : 21), mais que l'élimination toxique était relativement moins intense (23 urotoxies sont éliminées en 24 heures) par suite de l'oligurie.

L'excrétion des substances fixes peut paraître sensiblement normale dans quatre cas, si l'on n'envisage que la densité.

Observations	Densité
VII.	1020
I.	1021
XIII.	1018
XIV.	1026

En réalité, si l'on considère les chiffres trouvés à l'analyse chimique, on voit que l'urée, les chlorures et les phosphates sont éliminés en moindre quantité que normalement dans les deux premiers de ces cas, où la densité est probablement relevée par l'abondance de l'albumine ; et que dans les deux derniers seuls de ces quatre cas, le taux de ces trois substances (par litre) est normal ; mais ici l'oligurie extrême fait que l'élimination en vingt-quatre heures est très diminuée. Il est toutefois intéressant de noter que ces quatre cas sont précisément de ceux où l'élimination des toxines était respectée : les deux premiers appartiennent

à des urines hypertoxiques (obs. I et VII) ; les deux derniers à des urines de toxicité sensiblement normale (obs. XIII et XIV).

Enfin, dans tous les autres cas, l'excrétion des matériaux solides est diminuée, que l'on envisage la densité ou les chiffres de l'analyse chimique. Mais elle l'est d'une manière inégale, et qui nous offrira des rapports intéressants. En effet, les urines qui renferment le moins de principes excrémentitiels sont généralement celles qui sont le moins toxiques, et vice versa. Il y a à cette règle quelques exceptions qui empêchent d'établir un rapport constant de proportionnalité entre la densité et la toxicité d'une urine ; mais le tableau suivant montrera l'exactitude générale de cette observation.

TABLEAU VI

	OBSERVATIONS	Densité inférieure à 1012 — Densité	Densité inférieure à 1012 — Uro-toxicité		OBSERVATIONS	Densité supérieure à 1012 — Densité	Densité supérieure à 1012 — Uro-toxicité
Polyurie	VI	1005	59	Oligurie	V	1014	47
	XVII	1006	inf. à 268		IX	1017	72
	X	1007.5	76	Polyurie	III	1012	56
	II	1008	81		IV	1016	49
	XVIII	1010	196		XI	1014	inf. à 70
	XX	1010	233				
Oligurie	VIII	1010	77				
	XXI	1011	111				

Comme on le voit, il n'y a pas proportionnalité absolue entre la densité et la toxicité de l'urine ; de sorte qu'on ne peut faire aucune de ces deux conclusions ; ni que la toxicité est fonction de la densité, ni que l'excrétion des substances toxiques est exactement proportionnelle à l'excrétion globale ; il n'en est pas moins vrai que ces deux excrétions, vues dans leur ensemble, sont parallèles dans la plupart des cas. Retenons ce fait, qui nous

servira plus tard à formuler une interprétation clinique de ces données physiologiques, qui découlera de leur concordance même.

En résumé, l'excrétion des principes solides de l'urine envisagée dans son ensemble, est toujours diminuée au cours des néphrites chroniques, mais elle l'est dans des limites variables : elle peut être diminuée d'une manière absolue, une très petite quantité de ces matériaux passant dans les urines : elle peut l'être d'une manière relative, ces principes filtrant normalement, mais l'oligurie faisant que l'eau n'en entraîne qu'une petite quantité ; inversement, la polyurie peut rétablir un taux sensiblement normal d'élimination chez des individus, où la quantité de matériaux qui traverse le rein est inférieure à la normale. Mais, d'une manière générale, on est en droit de dire que les cas où l'élimination urinaire est le moins diminuée sont ceux où l'élimination toxique est respectée ou exagérée ; et que ceux où l'élimination urinaire est le plus diminuée sont ceux où l'élimination toxique est entravée.

Nos analyses chimiques nous permettent de nous rendre compte de la variabilité d'excrétion de chacun des éléments normaux ou anormaux de l'urine, et de voir s'ils sont soumis à des modifications parallèles d'élimination.

Le taux des chlorures et des phosphates est toujours uniforme ; les différences ne sont pas suffisantes en tous cas pour établir des lois ou des rapports, reliant les différents cas étudiés. Reste le taux de l'urée et celui de l'albumine.

Le taux de l'urée diminue selon la durée et la variété de la néphrite ; d'une manière générale, nos analyses nous ont montré que, dans les néphrites anciennes, l'excrétion de l'urée est plus faible que dans les néphrites relativement récentes. En outre, elle est plus faible, toutes choses égales d'ailleurs dans les néphrites avec anasarque et albuminurie abondante, du type néphrite pa-

renchymateuse, que dans les néphrites interstitielles ; c'est d'ailleurs ce que tous les auteurs ont constaté avant nous (Bartels, Lécorché et Talamon, etc.). Mais il convient cependant de compléter cette assertion par la notion de la durée ; c'est ainsi que dans les observations I, V, VII, du type néphrite parenchymateuse, et qui ont trait à des individus atteints depuis relativement peu de temps, le taux de l'urée est plus élevé que dans les observations X, XII, où la néphrite du type interstitiel, remonte à plusieurs années ; par contre, lorsque les néphrites de la première catégorie ont évolué lentement et atteignent une durée longue, le taux de l'urée y est inférieur à celui des autres. Nous aurons d'ailleurs à revenir avec plus de profit sur ces diverses données, lorsque nous passerons à l'interprétation clinique des observations étudiées ; de même nous dirons à ce moment ce qu'elles nous ont appris au sujet de l'albuminurie.

Ce que nous devons rechercher maintenant, c'est de savoir si cette diminution de l'excrétion urinaire est due à une modification de la perméabilité rénale, ou bien à la diminution de la quantité des substances excrémentitielles, qui se présentent devant l'appareil rénal. Pour résoudre cette question nous avons déjà dit qu'il nous aurait fallu comparer, par l'analyse chimique du sang, le taux de ces substances dans le sang et leur taux dans l'urine. Malheureusement il ne nous a pas été permis d'accomplir ce travail, pour lequel nous étions insuffisamment préparé. Et nous en sommes réduit à utiliser les recherches de ceux de nos devanciers, dont la compétence technique les a mieux servis. Si l'on étudie les résultats obtenus par ces auteurs, on est de suite frappé de leurs contradictions, qui tiennent surtout à ce que tous n'ont pas fait de distinctions cliniques suffisantes entre les cas qu'ils ont étudiés ; en effet celles-ci sont nécessaires, car nous pensons qu'il est deux grandes catégories de néphrites à établir à ce point de vue, selon que le taux des substances solides excrémentitielles dans le sang

est notablement augmenté, ou selon qu'il est sensiblement normal ou diminué. Et ces deux catégories correspondent précisément, au point de vue clinique, à celles que nous a permis de séparer la perméabilité aux substances toxiques, et que viendra confirmer encore l'étude de la perméabilité expérimentale. C'est ce qui découlera, nous le pensons du moins, de l'exposé suivant :

Brünner, à la suite des recherches faites sur le sang de 33 individus atteints de néphrite parenchymateuse, a constaté que le sang présente une diminution notable des substances solides, et entre autres des sels de soude. Les recherches d'Andral et Gavarret, de Harley et de Quinquaud, citées par Lécorché et Talamon, montrent également que dans les néphrites avec anasarque et albuminurie abondante, le taux des matériaux solides dans le sang est considérablement diminué ; il l'est moins dans les néphrites sans œdème ni albuminurie, comme dans un cas de néphrite interstitielle saturnine, où Quinquaud trouva les chiffres les plus élevés de ses différentes analyses.

Hammerschlag a montré que, dans la néphrite interstitielle, la densité du sang était peu modifiée, le plus souvent normale ; dans la néphrite parenchymateuse, au contraire, il a observé la diminution de la densité.

D'après Lloyd Jones, la densité du sang est considérablement abaissée dans la néphrite parenchymateuse ; la densité normale ne se constate que lorsqu'il y a hypertrophie considérable du cœur. Dans la néphrite interstitielle, la densité varie entre 1064 et 1042 ; elle est abaissée chez les sujets qui avaient eu de l'œdème, plus élevée chez ceux qui n'en avaient pas eu.

Dans le dernier travail fait sur cette question, celui de Lyonnet, nous trouvons encore une différence entre les deux variétés de néphrites. Mais Lyonnet ne catégorise pas ses cas ; il donne 13 observations de « mal de Bright » accompagnées d'un court protocole clinique ; pour chacun d'eux il cite le chiffre de la den-

sité trouvée, et il en tire une moyenne, qui est de 1051,6. Comme la densité normale est pour lui de 1055 à 1060, il en conclut que la densité du sang des brightiques est abaissée. Or si nous faisons l'analyse de ces cas, assez difficile à cause de la pauvreté des renseignements cliniques, que voyons-nous? C'est que, dans les néphrites interstitielles typiques, la densité du sang est normale (obs. LII ; D = 1055,5 ; — obs. LXI ; D = 1056) ; tandis que dans les néphrites à anasarque et albuminurie abondante, la densité du sang est abaissée (obs. LIII ; D = 1052,2 : — obs. LIX ; D = 1053,2. — obs. LX ; D = 1042,3. — obs. LXII ; D = 1048). Mais le nombre de néphrites parenchymateuses rapportées par cet auteur dépasse celui des néphrites interstitielles, d'où la moyenne probablement erronée qu'il a établie.

La plupart des travaux des autres auteurs ont trait à l'une seulement des substances solides urinaires. Pour les chlorures, Bohne a prétendu qu'il existait une certaine rétention de ces corps dans le sang des néphritiques ; Hoffmann, à la suite de ses expériences, a soutenu l'opinion contraire. Lépine a montré expérimentalement qu'en amenant une perturbation dans le fonctionnement d'un rein, les chlorures passent mieux du côté lésé que du côté sain. Les observations que nous avons faites avec le Dr Albarran sur des individus atteints de lésions unilatérales des reins (rétentions rénales, épithéliomas) ne nous permettent pas de nous associer à cette conclusion : les chlorures passent toujours moins abondants du côté lésé. toutefois il nous a paru que cette différence entre les deux reins était moins accusée pour les chlorures que pour les autres corps. Enfin de nombreux auteurs ont insisté sur la diffusibilité des chlorures, qui leur permettent d'échapper mieux que les autres corps aux modifications apportées à l'élimination urinaire par la diminution de la perméabilité rénale (Chabrié, Winter).

Le taux des phosphates du sang et ses modifications dans les

néphrites n'a pas été étudié. Lépine a seulement montré que dans les troubles apportés expérimentalement à la fonction d'un rein, les phosphates sont beaucoup moins abondants dans l'urine de ce rein que dans celle de l'autre ; il en conclut que les reins brightiques arrêtent notablement les phosphates.

Les recherches de ce genre ont été faites surtout à propos de la potasse et de l'urée, grâce à ce que ces deux corps ont été incriminés de provoquer par leur rétention dans l'organisme le syndrome de l'urémie. Pour la potasse, on a très bien montré sa moindre élimination dans les néphrites (Charrier) ; on a surtout établi sa toxicité (Feltz et Ritter, Astachewsky, Bouchard, Rovighi), et sa rétention dans le sang au cours des ligatures expérimentales des uretères (Feltz et Ritter) ; mais on a peu recherché le taux de ce corps contenu dans le sang des néphritiques ; et les quelques travaux entrepris aboutissent à des données contradictoires : Horbaczewski, Snyers, ont trouvé la diminution des sels de potasse dans le sang ; dans 4 cas de mal de Bright, qui appartiennent à des néphrites interstitielles, Lécorché et Talamon ont trouvé l'augmentation de la potasse (il s'agissait d'urémiques dans le coma terminal), et la diminution chez des néphritiques à lésions moins avancées. Et nous conclurons avec ces auteurs que, pour avoir une notion exacte de la perméabilité du rein aux sels potassiques, « il faudrait une connaissance plus exacte des variations de la potasse dans le sang des brightiques que les quelques notions dont nous avons parlé plus haut ».

A propos de l'urée, pour laquelle pourtant les recherches sont plus nombreuses, nous trouvons les mêmes contradictions ; les premiers observateurs, Bostok, Christison, Babington, trouvent une proportion élevée d'urée dans le sang ; Martin, Solon, Becquerel, Lecanu et Quevenne aboutissent à des résultats négatifs ; Wurtz, Chalvet ont également constaté l'absence d'augmentation d'urée dans le sang ; d'après Pouchet, l'accumulation d'urée dans

le sang est un phénomène très rare, au cours aussi bien que dans l'intervalle des attaques d'urémie ; par contre, il a constaté, après Schottin, Reuling, Hoppe et Oppler, l'accumulation des matières extractives, qui n'ont pu subir la transformation ultime en urée. La complexité des conditions de formation de l'urée, au cours des modifications pathologiques des échanges organiques, fait que l'étude de l'urée contenue dans le sang, empruntée à des travaux poursuivis dans un but trop particulier, ne peut pas nous éclairer complètement sur la part qui revient au rein dans la diminution de l'urée urinaire. Voici cependant quelques chiffres empruntés aux travaux les plus importants sur la question. On sait que le chiffre normal est de 0,16 p. 1000, en moyenne.

Relevé dans la thèse de Picard.

Néphrite avec œdème.	0,242
Néphrite avec œdème.	0,320
Néphrite avec coma et amaurose.	1,500
Néphrite avec accidents cérébraux. . . .	1,500

On voit que la proportion de l'urée dans le sang est surtout élevée dans les deux derniers cas, qui appartiennent sans doute à des néphrites interstitielles.

Le travail de Quinquaud, que la mort a laissé inachevé, est très important par le nombre d'analyses qu'il contient ; malheureusement l'insuffisance des renseignements cliniques nous empêche de classer convenablement les résultats si variables qu'il a obtenus. Voici cependant quelques observations choisies parmi les plus nettes :

Coma urémique	1,1	(obs. III)
Reins granuleux.	0,84	(obs. VI)
Reins granuleux.	1,5	(obs. VIII)
Néphrite avec anasarque généralisée . .	0,31	(obs. VII)
Néphrite syphilitique.	0,53	(obs. V)

Quinquaud cite encore, d'après Duplay, les chiffres suivants observés chez des malades atteints d'infection urinaire :

I (accidents aigus).	0,775
II (accidents aigus).	0,45
III (accidents chroniques)	0,86

Enfin nous pouvons encore citer le chiffre de 1,7 p. 1000 trouvé chez un individu atteint de néphrite interstitielle par Siredey et Decaudin ; et le cas de Bouchard qui, chez un saturnin atteint de néphrite interstitielle avec attaques convulsives trouva dans le sang dix-sept fois plus d'urée qu'à l'état normal.

De tout ce qui précède, il résulte cette notion assez vague, nous l'avouerons, que le taux de l'urée dans le sang est très variable ; qu'il peut être diminué, normal, ou augmenté au cours des néphrites chroniques (nous ne nous occupons que de celles-là, et nous avons laissé de côté les chiffres qui concernent les néphrites aiguës) ; mais qu'il semble que ce soit surtout dans les néphrites interstitielles qu'on trouve les chiffres les plus élevés d'urée dans le sang.

Cette notion s'accorde bien avec celle qui résulte des travaux faits sur l'ensemble des matériaux solides, et sur la densité du sang, que nous avons déjà cités, d'après lesquels la quantité des principes urinaires est plus faible dans le sang des individus atteints de néphrite parenchymateuse que dans celui des sujets atteints de néphrite interstitielle.

Si nous comparons cette notion résultante à celle qui est ressortie de nos analyses d'urine et de nos observations, nous en concluons que le taux de l'élimination urinaire est diminué chez tous les individus atteints de néphrite chronique ; mais que si le taux sanguin de ces matériaux de l'urine est augmenté chez les uns, tandis qu'il est normal ou diminué chez les autres, il en résulte bien évidemment que, chez les premiers, la diminution de l'excrétion urinaire est due à une diminution de la fonction ré-

nale, tandis que chez les seconds, elle est due à une diminution supra-rénale de la quantité des substances à éliminer par les urines ; chez les premiers, les troubles de la fonction rénale sont cause des troubles de l'élimination urinaire ; chez les seconds, celle-ci relève de facteurs indépendants de la fonction rénale. A n'envisager que l'élimination des principes fixes de l'urine, il ressort que la perméabilité rénale est diminuée dans une catégorie de néphrites, et qu'elle est respectée dans l'autre. Nous retrouvons donc encore, à la fin de ce chapitre, la même dichotomie qui est résultée du précédent, à savoir qu'il existe des néphrites où le rein est perméable aux matériaux de l'urine, et qu'il existe des néphrites, où le rein ne l'est pas. Or, dans chacun de ces deux chapitres, ce sont à peu près les mêmes observations qui nous montrent cette profonde différence fonctionnelle ; les mêmes néphrites qui sont perméables aux substances toxiques et excrémentitielles, les mêmes néphrites qui ne le sont pas. Et nous pouvons là encore terminer sur cette conclusion : il y a des néphrites, où la fonction d'élimination des reins est respectée ; il y a des néphrites où cette fonction est entravée. L'étude de la perméabilité expérimentale nous montre-t-elle cette même séparation ? Telle est la dernière question que nous allons résoudre, d'après nos observations, avant d'essayer de rattacher ces différences fonctionnelles à des différences cliniques, ou, pour mieux dire, à des différences essentielles et naturelles, entre les néphrites chroniques.

CHAPITRE III

Modes d'élimination du Bleu de méthylène.

Nos observations nous montrent que la perméabilité expérimentale est variable, de même que la perméabilité vraie, au cours des néphrites chroniques. Le procédé d'Achard et Castaigne nous a montré, parmi les néphrites, des reins perméables au bleu et des reins imperméables ou moins perméables. Avant d'exposer ces résultats, nous rappelons brièvement le type normal d'élimination du bleu de méthylène, introduit dans l'organisme selon le procédé d'Achard et Castaigne :

Début : 1 heure.
Durée : 36 à 48 heures en moyenne.
Intensité : Forte au maximum vers la 3^{e} à 5^{e} heure, moyenne ensuite.
Marche : Cyclique.
Forme : Bleu et chromogène ensemble.

A. — *Perméabilité exagérée.*

Nous trouvons deux cas, où la perméabilité au bleu s'est montrée accrue ; ce sont les deux observations I et II. Ici nous avons eu :

Début : 1/2 heure.
Durée : 24 et 36 heures.
Intensité : Normale.
Marche : Cyclique avec un maximum rapide pour le 1er cas.
Forme : Bleu : chromogène.

L'élimination a donc été précoce et rapide, ainsi que le montrent le début et la durée ; elle a été en quelque sorte massive, d'où cette conclusion légitime que le rein a présenté une perméabilité exagérée au bleu.

B. — *Perméabilité légèrement modifiée.*

Nous rangeons dans ce paragraphe des cas où les reins ont présenté une perméabilité peu modifiée au bleu ; nous disons « peu modifiée » voulant indiquer par là qu'on ne trouve pas ici une perméabilité notoirement diminuée de par les données de l'épreuve du bleu, mais que cependant celles-ci montrent qu'on n'a pas affaire à des reins normaux ; par quelque facteur, l'épreuve témoigne d'un trouble de la fonction rénale ; mais l'ensemble de la courbe empêche de considérer la perméabilité comme diminuée, au contraire des cas que nous étudierons dans le 3e paragraphe. Nous allons donc classer ces cas de perméabilité peu modifiée au bleu selon que l'altération de la courbe d'élimination portera sur l'un ou l'autre de ses facteurs :

a) Début. — Nous devons ici étudier le cas XV. L'élimination n'a commencé qu'une heure un quart après l'injection ; mais les autres facteurs : durée, marche, intensité et forme, montrent une élimination normale. Ce faible retard ne suffit donc pas à considérer la perméabilité comme notablement diminuée.

b) Durée. — Nous rangeons ici les cas III, V, XIV. XVI. Dans le second (V) la durée a été de 9 jours ; mais le début a été normal, ainsi que l'intensité ; l'importance de ces deux facteurs compense l'anomalie du premier ; et nous concluons, qu'il y a ici un léger trouble de la perméabilité. Les 3 autres cas (III, XIV, XVI) montrent une perméabilité semblable : la durée, qui est de 4 ou 5 jours, indique seule le trouble de la perméabilité ; tous les autres facteurs de l'élimination sont normaux, sauf qu'il n'existe pas

de chromogène ; donc le trouble de la perméabilité rénale au bleu dans ces trois cas est peu accentuée.

c) Marche et intensité. — Ici nous rangeons le cas XVIII, où le seul trouble de la perméabilité a été la marche polycyclique ; et le cas VI, où l'élimination a été normale sauf pour l'intensité, qui a été faible, et la marche, qui a présenté deux cycles.

d) Chromogène. — Enfin nous avons réservé ici les deux cas IV et IX où la modification de l'élimination du bleu a porté sur le chromogène. Dans le second, le début n'a pu être noté ; mais le chromogène s'est éliminé pendant 3 jours et avec une forte intensité, tandis que le bleu ne s'est montré que pendant 24 heures, et en petite quantité. Le cas IV a été encore plus singulier : le bleu n'était paru qu'à la 15e heure, et n'a continué que pendant 24 heures à partir de ce moment ; mais dès 1 h. 1/4 après l'injection, il s'était éliminé du chromogène, lequel avait passé pendant 78 heures et avec une intensité prépondérante. Nous pensons donc conformément à ce qui a été dit dans la première partie de ce travail, que l'anomalie de l'épreuve du bleu ne peut être imputée dans ce cas à un trouble profond de la perméabilité rénale, puisque le rein a laissé passer le chromogène ; mais bien à des modifications qualitatives, chimiques, de l'élimination du bleu de méthylène, dont l'origine et la nature nous échappent.

Nous résumerons, dans ce tableau, les cas que nous venons de passer en revue :

Tableau VII.

Dans ces observations,	tous les facteurs de la courbe sont normaux, sauf :
XV III, V, XIV, XVI VI, XVIII IV, IX	Début : légèrement retardé. Durée : prolongée. Marche : polycyclique. Chromogène : prépondérant.

C. — *Perméabilité diminuée.*

Nous rangeons ici les cas où plusieurs facteurs de la courbe d'élimination nous montrent, par leur modalité, la diminution de la perméabilité au bleu. Mais, ici encore, il y a des degrés à distinguer : dans le cas XIX, par exemple, il n'est passé que des traces de bleu, l'imperméabilité au bleu est presque absolue. Dans les cas VII, XI, XVII, XXI), on voit le début retardé et l'intensité faible ; la durée est prolongée ou, au contraire, raccourcie. Dans les cas X, XIII, la durée est prolongée et la marche polycyclique ; en outre le début est retardé, ou l'intensité faible ; il y a donc un certain degré d'imperméabilité avec effort compensateur (V. 1re partie de ce travail). Enfin dans deux cas, nous notons des caractères un peu particuliers : le cas VIII, où le début est retardé, la durée prolongée ; mais la marche est cyclique et surtout l'intensité est forte ; et le cas XX où la durée est prolongée et la marche polycyclique ; mais le début est précoce (1/2 heure) et l'intensité moyenne ; ce cas ressemble aux courbes d'élimination, que M. Albarran et moi avons observées sur des reins fonctionnant isolément après néphrectomie du congénère.

Quelle est la valeur séméiologique que nos observations nous permettent d'attribuer à chacun des facteurs de l'élimination du bleu, contrôlée par les autres modes d'investigation de la perméabilité rénale ?

Le *début* est un signe de valeur assez grande, mais non absolue ; dans le cas XV, son retard a seul indiqué la diminution de la perméabilité, confirmée par la diminution de l'élimination toxique ; par contre dans le cas XX, le début est précoce, et l'élimination toxique est très diminuée.

L'*intensité* est également un signe de grande valeur ; pourtant elle s'est montrée inférieure à la normale dans le cas VI, où l'élimination toxique était normale ; et exagérée dans le cas VIII où l'élimination toxique était diminuée. Nous pensons que précisément elle doit servir à interpréter ces cas, et à montrer que, dans le premier, la perméabilité est légèrement touchée, au moins pour certains corps ; et que dans le second, elle est encore en partie conservée, également pour certains corps au moins ; et cette interprétation, que nous croyons légitime par l'ensemble des constatations que nous avons faites, nous permettra d'assigner à ces deux cas leur véritable signification clinique ; c'est ce que fera comprendre bientôt la 3e partie de ce travail.

La *durée* a été prolongée dans les cas III, X, XIII, XIV, XVI, XVII, XXI, où l'ensemble de la courbe, comme les autres modes de recherches de la fonction rénale ont montré que celle-ci était diminuée. Dans la plupart de ces cas, la prolongation de la durée est associée au polycyclisme de la *marche* et ces deux facteurs coïncident avec l'imperméabilité constatée dans ces cas pour les substances excrémentitielles et toxiques de l'urine. De même, le cas XVIII où la marche est polycyclique. Nous nous trouvons donc dans des circonstances physiologiquement analogues à celles que M. Albarran et moi avons observées sur des reins opposés à des rétentions rénales ou des reins fonctionnant isolément : en effet, le rein doit fournir un effort destiné à compenser la diminution de sa surface ou de sa fonction, et dans ces deux conditions, si différentes au point de vue anatomique, mais assez analogues au point de vue fonctionnel, l'effort compensateur se traduit de la même manière, c'est-à-dire par la prolongation de la durée et le polycyclisme de la marche. Toutefois il convient de dire que cette interprétation de ces deux phénomènes, pour très fréquente qu'elle doive être, ne peut pas être considérée comme d'une vérité absolue, exclusive. Là, comme pour les autres fac-

teurs de la courbe d'élimination du bleu, il y a des cas qui échappent à la règle : ainsi le cas V, où la durée prolongée et la marche polycyclique coïncident avec une perméabilité normale aux poisons, et peu diminuée à l'urine ; de même pour le cas VII où la prolongation de la durée fait partie d'une courbe d'élimination diminuée, coïncidant avec une élimination toxique normale. Enfin, notons le cas XI où l'élimination des poisons et des substances excrémentitielles de l'urine est diminuée, et où la durée de l'élimination du bleu est raccourcie. De même, le polycyclisme de la marche peut se rencontrer dans des circonstances différentes de celles que nous avons dites : ainsi le cas VI où il coïncide avec une élimination toxique sensiblement normale. Il est possible qu'il relève ici de troubles nerveux ou hépatiques ; notons que l'urine ne contenait pas d'urobiline.

Les deux cas, où nous avons vu le rôle du *chromogène* prépondérant (IV et IX), nous portent à croire qu'au point de vue de l'appréciation en quelque sorte quantitative de la perméabilité rénale, sa substitution au bleu ne doit pas indiquer un bien grand trouble de cette fonction : en effet, dans les deux cas, l'élimination urinaire était peu diminuée ; dans le second, l'élimination toxique était normale, et dans le premier peu entravée. La présence du leuco-dérivé doit être l'indice de modifications, dont nous ne pouvons nous faire une idée exacte.

En résumé, aucun des éléments de la courbe d'élimination du bleu ne possède une signification fixe, absolue. Leurs modalités se rapportent à des modifications diverses des fonctions des reins ou d'autres organes ; il faut tâcher, dans chaque cas, d'assigner à chacune sa valeur exacte ; mais on ne peut le faire, — et encore pas toujours : il est des cas qui échappent à toute interprétation, — que par la confrontation de tous ces éléments ; en un mot, l'épreuve du bleu ne peut donner de renseignements utiles si l'on se contente de noter un seul de ses facteurs, début ou durée de

l'élimination, par exemple ; il convient de tenir compte des cinq facteurs, dont nous avons parlé : début, durée, marche, intensité, forme ; et alors seulement on pourra espérer, dans la plupart des cas, être fixé sur la perméabilité réelle du rein au bleu de méthylène.

RÉSUMÉ SYNTHÉTIQUE DES RÉSULTATS ANALYSÉS.

Nous sommes donc arrivé au terme de l'analyse de la partie expérimentale de nos observations. Nous avons vu que chaque moyen d'investigation de la fonction excrétrice des reins nous avait montré que cette fonction n'était pas uniformément viciée dans toutes les néphrites chroniques étudiées ; que cette fonction au contraire était tantôt respectée ou même exagérée, tantôt entravée. Il convient de voir maintenant si la classification de nos observations, basée sur ces modalités de la fonction rénale, se retrouve identique avec chacun des procédés employés à les reconnaître. En un mot, nous devons maintenant rechercher si ces différents procédés aboutissent à des données concordantes ou discordantes, et ensuite quelle est la valeur séméiologique qui résulte, pour chacun d'eux, de cette confrontation.

Nous pouvons dire de suite que cette recherche ne conduit pas à une notion simple et absolue, mais un peu complexe et relative.

Voici d'abord dans un tableau les cas où les trois modes d'investigation ont été entièrement concordants :

TABLEAU VIII.

OBSERVATIONS	ÉLIMINATION TOXIQUE	ÉLIMINATION URINAIRE	ÉLIMINATION DU BLEU
VIII	Diminuée	Diminuée	Diminuée
X	id.	id.	id.
XV	id.	id.	id.
XVII	id.	id.	id.
XXI	id.	id.	id.
IX	Légèrement modifiée	Légèrement modifiée	Légèrement modifiée
XIV	id.	id.	id.
XVI	id.	id.	id.

Puis nous avons une série de cas où la discordance n'est qu'apparente.

Tableau IX.

OBSERVATIONS	ÉLIMINATION TOXIQUE	ÉLIMINATION URINAIRE	ÉLIMINATION DU BLEU
I	normale	légèrement diminuée	exagérée
II	d°	diminuée	d°
III	d°	un peu diminuée	légèrement modifiée
IV	d°	d°	d°
V	d°	d°	d°
VI	d°	diminuée	d°
XI	diminuée	légèrement diminuée	diminuée
XIII	un peu diminuée	un peu diminuée	diminuée
XVIII	diminuée	diminuée	légèrement modifiée

Dans ces diverses observations, la différence qui distingue chaque mode d'exploration n'est qu'une question de degré : c'est ainsi que, dans les observations I et II, la diminution de l'élimination urinaire est due, non aux troubles de la perméabilité rénale, mais, comme nous le savons, à des conditions indépendantes de cette fonction ; le rein est perméable aux poisons, d'une manière normale, et au bleu, d'une manière exagérée. Les observations qui suivent (III, IV, V, VI) montrent une perméabilité légèrement modifiée pour les autres corps que les poisons, où elle est normale. Enfin les trois dernières offrent encore des différences de degré dans la diminution de la perméabilité dont témoignent inégalement les trois modes d'exploration.

Nous n'avons vu que deux cas réellement contradictoires : le cas VII, où la perméabilité aux poisons est normale, et la perméabilité au bleu franchement diminuée (le début, l'intensité et la durée en témoignent) ; et le cas XX où la toxicité urinaire est notablement diminuée et où l'épreuve du bleu indique une élimination suffisante par effort compensateur. Il est possible que

ce cas, dont l'observation clinique est loin de fournir des données claires, puisse s'interpréter grâce à cette triple épreuve physiologique ; et qu'il s'agisse ici, non d'une néphrite, mais d'une lésion unilatérale d'ordre chirurgical, telle que la tuberculose rénale.

Il résulte de ces deux tableaux, qui résument synthétiquement toute cette seconde partie, que la plupart du temps les différents modes de recherche de la perméabilité rénale fournissent des résultats concordants ; qu'il n'existe de discordance profonde entre eux que dans des cas tout à fait exceptionnels ; que, seules, des différences peu importantes de degré les séparent assez souvent. Cette notion vient confirmer l'opinion de M. Lépine, que nous rappelions dans la première partie : en effet chaque corps possède en quelque sorte un coefficient de passage à travers le rein, qui lui est propre. Mais nous ajouterons que les troubles profonds de la fonction rénale retentissent sur tous les corps, à des degrés inégaux : un rein peut être plus ou moins perméable à tel ou tel corps, cela est vrai ; mais lorsqu'un rein est devenu notablement moins perméable que normalement, tous les corps sont soumis à cette imperméabilité : inégalement, c'est possible ; mais ils le sont à quelque degré, cela nous semble certain. Il en résulte encore que, dans la pratique, on pourra explorer la perméabilité rénale à l'aide d'un seul de ces procédés ; les résultats ainsi obtenus ne pourront pas fournir une certitude complète ; ils seraient insuffisants à établir des conclusions physio-pathologiques d'une valeur scientifique certaine, comme nous nous proposons de le faire dans la troisième partie de ce travail ; mais ils seront la plupart du temps susceptibles de donner des indications cliniques assez exactes. Lequel des différents procédés, que nous avons mis en œuvre simultanément, conviendra-t-il d'employer isolément ? Après tout ce que nous avons dit dans les pages qui précèdent, nous croyons inutile d'insister sur l'insuffisance de l'analyse chimique des urines, et de la recherche de la toxicité du sérum, qui relèvent de condi-

tions trop complexes, multiples, et indépendantes de la fonction rénale. La recherche de la toxicité urinaire et le procédé d'Achard et Castaigne, sous la condition de tenir compte de tous ses facteurs, donneront à notre sens des renseignements plus sûrs. Mais nous répétons pour finir, que, chacun de ces procédés, échappant par quelque côté à une interprétation certaine et complète, il vaudra toujours mieux, dans les cas douteux, les contrôler les uns par les autres.

TROISIÈME PARTIE

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DES NÉPHRITES CHRONIQUES.

CHAPITRE PREMIER

ANALYSE CLINIQUE DE NOS OBSERVATIONS. ESSAI DE CLASSIFICATION NATURELLE DES NÉPHRITES CHRONIQUES.

Sommaire. — Evolution historique de la conception des néphrites chroniques : Bright ; les unicistes : Frerichs, Virchow. Les dualistes : l'école clinique anglaise, Charcot, Bartels. — La différenciation de la néphrite parenchymateuse et de la néphrite interstitielle peut et doit être basée sur la clinique, symptômes et évolution ; les modalités de cette évolution, spéciales à chacune d'elles, expliquent les confusions commises par les pluralistes, sans les justifier : discussion. — Le dualisme des néphrites chroniques est confirmé par la physiologie pathologique : la perméabilité rénale est conservée dans la première période, diminuée dans la seconde période de la néphrite parenchymateuse ; elle est d'emblée diminuée dans la néphrite interstitielle. Cause de l'erreur classique. Ces différences fonctionnelles expliquent les différences symptomatiques ; conséquences de l'imperméabilité rénale : conséquences toxiques et conséquences mécaniques cardio-vasculaires ; de la polyurie des scléroses rénales.

Par l'exposé qui précède, on voit que nos recherches nous ont conduit à la conclusion suivante : La fonction d'élimination des reins n'est pas uniformément troublée au cours des néphrites chroniques ; dans certains cas, cette fonction s'est montrée res-

pectée, normale ou même exagérée ; dans certains autres, elle s'est montrée entravée, diminuée dans des proportions variables. La question qui se pose immédiatement est la suivante : ces modalités fonctionnelles répondent-elles à des variétés cliniques différentes ? Cette constatation de physiologie pathologique nous mène-t-elle à séparer des cas, déjà différenciés par la symptomatologie et l'évolution ? Nous croyons en effet que de nos observations il ressort une conception cohérente, appuyée à la fois sur la clinique et sur la physiologie pathologique. Mais avant de l'exposer, il nous paraît indispensable de jeter un coup d'œil en arrière, et de montrer très rapidement les phases qu'a traversées dans l'esprit des médecins la conception des néphrites.

Historique. — On sait qu'après les premières observations de Blackhall et de Wells, Bright, le premier, montra dans des travaux mémorables le lien qui unissait l'hydropisie, l'albuminurie, l'anasarque et les lésions rénales. Il enrichissait ainsi le cadre nosographique d'une maladie nouvelle, dont il décrivait admirablement les différents aspects cliniques et anatomiques, mais dont il se gardait bien d'affirmer la nature. Cette prudente réserve lui évita de tomber dans les erreurs variées et multiples de ses successeurs, et contribua à imposer son nom à cette maladie. A la suite de cette découverte, de nombreux travaux surgissent en Angleterre et ailleurs. En France, Rayer confirme les constatations de Bright, mais va plus loin dans leur interprétation : il impute à cette maladie une nature inflammatoire, et lui donne le nom de *néphrite albumineuse*. C'est à partir de ce jour que les théories introduisent la confusion. L'école allemande, dont les recherches anatomiques édifiaient à ce moment la théorie de l'inflammation, voulut retrouver sur le rein les processus anatomiques qu'elle avait définis : Reinhardt, puis Frerichs décrivent les trois périodes de l'inflammation rénale, dont la première répond

à la phase aiguë, la seconde à l'aspect macroscopique que les premiers observateurs avaient appelé le gros rein blanc, et la troisième à cet autre aspect dénommé petit rein rouge, contracté. L'unicité du mal de Bright, procédant par stades anatomo-cliniques, était affirmée : Virchow surenchérit encore, et le gros rein blanc brightique lui fournit le type schématique de ses inflammations parenchymateuses. Mais, à la même époque, Traube, à la suite des recherches de Beer, étudie les réactions du tissu conjonctif du rein et soutient que la lésion du mal de Bright est non pas une néphrite parenchymateuse, mais une néphrite interstitielle. En Angleterre, Gull et Sutton vont plus loin : ils dépossèdent le rein de son rôle propre ; pour eux, cette inflammation interstitielle du rein n'est qu'une localisation spéciale et contingente d'une maladie générale, frappant les vaisseaux artériels, qu'ils appellent arterio-capillary-fibrosis ; de sorte qu'ils en arrivaient à décrire un mal de Bright sans néphrite, sans albuminurie. En somme, dans chacune de ces théories, il y avait une part de vérité ; mais elle se perdait dans des généralisations théoriques et illégitimes ; et cela était dû à ce que tous les auteurs désertaient l'observation clinique pour se placer uniquement au point de vue anatomique. Dans le même temps, au contraire, les traditions de Bright étaient maintenues en Angleterre par ses successeurs : S. Wilkes, le premier, reconnaît que Bright avait vu au moins deux maladies, différentes par leurs caractères anatomiques, cliniques, et évolutifs : l'une, caractérisée par l'anasarque, l'hydropisie et l'albuminurie abondante, et dont la lésion est représentée par le gros rein blanc ; c'est la néphrite parenchymateuse ; l'autre, dite néphrite interstitielle, a des symptômes différents, marqués surtout par l'hypertrophie du cœur, l'absence d'œdème, des urines spéciales, etc... Puis Jones, Johnson, Todd, Grainger Stewart achèvent la perfection de ces descriptions, en y ajoutant le fruit de leurs observations ; ils

reconnaissent l'évolution variable de la néphrite parenchymateuse, qui peut aboutir telle quelle à la mort, ou au contraire s'accompagner à un moment donné d'atrophie secondaire. L'écho de cette systématisation, à point de départ clinique, retentit en France, où Charcot la dessina admirablement, et en Allemagne, où Bartels la décrivit sous sa forme la plus complète.

Cependant elle ne fut pas adoptée par la plupart des auteurs, dont les exigences anatomiques n'y purent trouver une interprétation satisfaisante. C'est Kelsch qui dénie à la néphrite parenchymateuse sa nature inflammatoire : pour lui, le tissu conjonctif peut seul être le siège d'inflammation, et la seule néphrite est la néphrite interstitielle ; l'autre n'est constituée que par de la dégénérescence cellulaire, accessoire et secondaire. C'est Cornil et Brault qui montrent que les processus inflammatoires sont tantôt diffus, tantôt systématisés ; mais à leur néphrite diffuse répond en somme le tableau clinique de la néphrite parenchymateuse, et à leurs cirrhoses systématiques celui de la néphrite interstitielle ; celle-ci est d'ailleurs variable, selon que le point de départ de la sclérose est vasculaire ou glandulaire.

Enfin, devant toutes ces controverses, ces difficultés d'interprétation anatomique, d'autres auteurs conclurent qu'il n'était pas de systématisation possible : que la maladie de Bright comprenait diverses variétés évolutives ; celles-ci, Dieulafoy les décrit comme formes cliniques multiples. Lécorché et Talamon comme stades ou modalités d'évolution d'un processus unique, présentant tous les intermédiaires entre les types extrêmes dont la description schématique ne répond pas à la réalité clinique. Enfin, plus près de nous encore, M. Brault classe les néphrites selon leur durée et leur évolution, en néphrites aiguës, subaiguës et chroniques. En un mot, en face des dualistes surviennent des unicistes d'un nouveau genre : leur conception ne repose plus sur une sorte de dogme anatomique, mais précisément sur ce

fait qu'il a été impossible d'en élever un qui résistât à toutes les critiques ; et ils pensent que le mal de Bright est un, mais qu'il comprend une série de processus qui peuvent évoluer différemment et qui sont autant de formes anatomo-cliniques de la maladie, commandées par l'évolution et la durée ; unicistes et pluralistes se confondent donc dans le même refus d'une systématisation, telle qu'en avaient construit les premiers unicistes et les dualistes.

Définition clinique de la théorie dualiste. — Nos recherches physiologiques nous ont cependant ramené vers cette systématisation ; et, de fait, elle n'avait été rejetée que par suite de l'impossibilité d'adapter les faits cliniques à des interprétations anatomiques systématiques. Or, à notre sens, il ne convient pas de tenter des classifications purement anatomiques, car ce qui importe dans une maladie, ce qui doit lui servir de caractère taxonomique fondamental, c'est son évolution clinique commandée par ses causes quelquefois, par les troubles fonctionnels des organes atteints, presque toujours ; l'étude des lésions ne nous semble devoir entrer en ligne de compte qu'à un titre secondaire et contingent. Or, la clinique nous paraît indéniablement montrer que les complexus morbides décrits par Bright se rattachent à deux affections absolument différentes tant par le caractère même que par l'évolution de leurs symptômes ; nous ajouterons : et par les troubles fonctionnels du rein qu'elles déterminent. Ces deux affections, nous les dénommerons, à notre grand regret, *néphrite parenchymateuse* et *néphrite interstitielle*. A notre grand regret, car c'est là une dénomination à proprement parler anatomique ; et nous n'avons nullement la pensée que la première ne comporte que des lésions du parenchyme rénal, et la seconde des lésions du tissu vasculo-conjonctif. Nous ne saurions trop insister sur ce point que nous n'attribuons à ces mots qu'un sens cliniqu, que nous défi-

nirons tout à l'heure ; et, si nous n'avons pas cherché à leur substituer d'autres désignations, c'est que celles-là sont consacrées par l'usage, qu'il nous paraît mauvais en général d'encombrer la nosologie d'une synonymie fastidieuse, qu'on ne retient d'ailleurs jamais : la plupart des changements de noms proposés ont été délaissés ; aussi bien n'aurions-nous pas la prétention de pouvoir imposer ceux que nous choisirions. Déjà, dans ses leçons, Charcot disait à ce propos : « Cette dénomination a le tort de préjuger la nature du processus, laquelle est loin d'être bien connue ; mais, comme elle vous est sans doute familière, je crois devoir la conserver » (p. 294).

Symptomatologie. — Pour nous, la néphrite parenchymateuse doit être entendue une néphrite chronique dont les caractères sont reproduits dans nos observations I à IX inclusivement. Nous n'avons pas à insister sur les caractères classiques de cette affection. Son début est quelquefois insidieux ; souvent elle succède à une néphrite aiguë, conséquence d'une maladie infectieuse ; rarement elle commence d'emblée avec tout le cortège symptomatique qui la définit. Dans sa forme complète, celui-ci est assez chargé, et les traits fondamentaux sont les suivants : Les malades présentent de l'œdème soit partiel, soit généralisé : partiel, il présente des localisations singulières, face, membres supérieurs, qui ne sont nullement en rapport avec le siège des difficultés mécaniques de la circulation sanguine ; généralisé, il envahit tout le tissu conjonctif sous-cutané, et souvent les cavités séreuses ; c'est là qu'on observe les hydropisies, qui avaient frappé Bright. Il peut exister aussi des œdèmes viscéraux, tels que les œdèmes cérébral, intestinal, ou pulmonaire, qui peuvent reproduire tels symptômes, que nous retrouverons tout à l'heure dans le cadre de la néphrite interstitielle, provenant là d'une autre pathogénie. Les caractères de l'urine sont aussi très par-

ticuliers : on observe l'oligurie avec albuminurie abondante et densité relativement élevée ; les douleurs rénales sont assez fréquentes, nous les trouvons signalées dans plusieurs de nos observations. On n'observe dans cette affection ni hypertension artérielle, ni hypertrophie du cœur, ni bruit de galop, au moins durant une certaine période. L'appareil digestif participe à cette symptomatologie par la diarrhée que l'on retrouve dans la plupart des cas, et qui est due peut-être à l'œdème de la muqueuse digestive (Bartels). La dyspnée, assez fréquente, relève sans doute d'une pathogénie analogue, et l'expectoration confirme, par ses caractères, l'existence de ce mécanisme. Les symptômes nerveux occupent généralement une place infime dans l'ensemble de l'affection : mais celle-ci détermine un état général assez particulier de faiblesse, d'asthénie, avec pâleur des téguments, qui, joints à la bouffissure, imprime aux individus atteints une physionomie tout à fait particulière.

Il serait important d'insister, dans une étude complète, sur les cas frustes, qui ne se caractérisent guère que par l'albuminurie, accompagnée par moments d'œdèmes localisés.

Les néphrites interstitielles, telles que nous les ont montrées nos observations X à XVI inclusivement, présentent un tout autre aspect clinique ; ici on ne voit pas d'œdème, sauf dans les circonstances que nous aurons à préciser tout à l'heure, pas d'hydropisies. Les caractères de l'urine sont également opposés : on note la polyurie avec densité relativement faible, et un taux minime, ou, comme l'a montré le professeur Dieulafoy, souvent nul, d'albuminurie ; il n'existe pas de douleurs rénales. C'est dans cette affection que se développent l'hypertension artérielle, l'hypertrophie du cœur, et le bruit de galop, que nous n'avons pas à décrire ici. Les symptômes digestifs sont peu accusés, sauf souvent la sécheresse de la langue et la constipation. Au contraire les symptômes respiratoires et nerveux dominent la scène,

mais ils relèvent alors de l'urémie, et nous aurons plus de profit à en parler dans le chapitre suivant.

Au point de vue descriptif, voilà deux affections qui semblent bien dissemblables. L'étiologie n'est peut-être pas aussi différente pour chacune d'elles ; quoique nous n'ayons pas dans ce travail à aborder cette question, nous voulons dire seulement qu'il nous a semblé que les mêmes causes pouvaient produire chacune de ces deux affections ; c'est ainsi que la syphilis a déterminé la néphrite parenchymateuse de nos deux observations I et VII ; or on connaît bien les néphrites interstitielles, que crée la syphilis à longue échéance ; de même le saturnisme, qui provoque le plus souvent des néphrites interstitielles (obs. XI), nous a semblé la seule cause à incriminer dans l'observation IX de néphrite parenchymateuse ; il nous paraît probable que c'est le mode d'action de ces causes, qui commande la réaction morbide ; et, d'après ce qui nous a semblé tant de par nos observations cliniques que par les expérimentations d'autres auteurs, et en particulier de notre maître M. Gaucher, nous pensons qu'il est possible que les agents qui frappent le rein à petite dose prolongée, répétée, déterminent plutôt la néphrite interstitielle, qu'ils soient infectieux ou toxiques, tandis que les agents, qui atteignent le rein à dose massive, provoquent plutôt la néphrite parenchymateuse. Enfin, certaines néphrites parenchymateuses, ne semblant obéir à aucune étiologie toxi-infectieuse décelable, relèvent peut-être de causes dyscrasiques, comme l'a soutenu Semmola. Mais ce sont là des hypothèses, dont le développement nous entraînerait hors de notre sujet.

Évolution. — L'évolution de ces affections doit être au contraire étudiée avec le plus grand soin. Nous laissons de côté les néphrites aiguës ou subaiguës, qui prennent ordinairement le masque de la néphrite parenchymateuse ; elles ne rentrent pas

dans le cadre du mal de Bright, qui ne comprend que les néphrites chroniques ; nous ne les avons pas étudiées ; nous n'en parlerons pas. Mais ces deux catégories de néphrites chroniques, néphrites parenchymateuses et néphrites interstitielles, évoluent d'une façon très différente. D'une manière générale, on peut dire que la première est plus rapide, la seconde plus lente. Mais surtout nous devons insister sur un point, qui pour nous est la base de toutes les confusions, qui ont appelé les doctrines pluralistes : le tableau clinique que nous avons tracé tout à l'heure à la suite de tous les auteurs dualistes qui l'ont admirablement décrit, n'est pas immuable ; il est sujet à des variations, qui ont fourni la description de soi-disant formes cliniques multiples du mal de Bright ; et comme, d'autre part, les histologistes avaient montré la coexistence dans tous les cas de lésions épithéliales et de lésions vasculo-conjonctives, cette double variabilité clinique et anatomique a entraîné la conception des néphrites mixtes. Celle-ci ne nous paraît nullement justifiée : au point de vue anatomique, Cornil et Brault, Lancereaux et d'autres auteurs ont montré les caractères différentiels de ces deux classes de néphrites ; en outre, pour notre part, nous avons déjà dit que l'anatomie pathologique ne nous semblait pas avoir une grande valeur taxonomique. Au point de vue clinique, nous sommes convaincu que cette variabilité apparente est en réalité enfermée dans des limites réelles, tracées par l'évolution spéciale de chacune de ces deux catégories de néphrites :

La néphrite parenchymateuse, après une durée relativement courte, peut aboutir directement à la mort ; cette forme établit l'intermédiaire entre les néphrites subaiguës et les néphrites chroniques.

Le plus souvent elle a une évolution un peu plus lente et plus polymorphe ; elle présente des périodes d'activité, où le tableau clinique complet, schématique en quelque sorte, se retrouve tel

que nous l'avons rappelé tout à l'heure ; et des phases de repos, où l'œdème s'atténue ou disparaît, où l'albuminurie diminue, où l'état général s'améliore, où, en un mot, l'individu peut reprendre sa vie active.

Mais, quoi qu'il en soit, il est deux éventualités que l'on retrouve presque toujours dans le cours d'une néphrite parenchymateuse, qui dure un certain temps : la première est l'apparition, à un moment donné de la période d'état, d'une phase où la symptomatologie est complète et comprend l'anasarque ; la seconde est la transformation terminale de la maladie. En effet, les auteurs anglais, et à leur suite Bartels, Charcot, ont insisté sur ce qu'ils ont appelé l'*atrophie secondaire* de la néphrite parenchymateuse. C'est encore là une dénomination anatomique : elle a été choisie parce que le petit rein blanc était considéré comme la lésion caractéristique de cette phase des néphrites parenchymateuses, de même que le gros rein blanc représentait la lésion de la néphrite parenchymateuse, aboutissant rapidement à la mort avec son type schématique. Nous ne nous étendrons pas sur des considérations anatomiques, auxquelles notre étude ne nous a pas préparé. Mais nos observations cliniques nous ont en effet montré qu'il arrive un moment de l'évolution de la néphrite parenchymateuse, où le tableau symptomatique change complètement : récente, elle se présente avec tous ses caractères typiques ; telle notre observation I, où le début remonte à quelques mois. Après un certain temps, on voit l'œdème diminuer, et même quelquefois disparaître ; en tous cas, on ne voit plus l'anasarque généralisé avec hydropisies, observé quelquefois dans les premières phases ; en même temps, l'urine change de caractères : elle devient plus abondante, plus claire : le taux de l'albumine diminue et peut disparaître ; enfin la tension artérielle s'élève, le cœur s'hypertrophie, le bruit de galop s'entend bientôt. Ainsi donc la maladie se poursuit en deux stades : stade primitif,

où se rencontrent les caractères propres de cette affection ; stade secondaire, ou à ceux-ci viennent se mêler, s'ajouter ou se substituer de nouveaux caractères analogues aux symptômes de la néphrite interstitielle. C'est cette évolution, si bien décrite par l'Ecole anglaise clinique et par Bartels, que nous ont particulièrement bien montrée nos observations III, IV, V, VII, VIII. L'observation VII concerne un malade qui a été suivi par notre maître M. Gaucher pendant quatre années. Au début, ce malade, atteint de néphrite syphilitique, se présentait avec tous les attributs de la néphrite parenchymateuse, tels que nous les avons retrouvés sur l'autre néphrite syphilitique de l'observation I ; mais à l'époque où nous pûmes nous-même, ayant l'honneur d'être l'interne du Dr Gaucher, observer ce malade, il présentait de la polyurie et un bruit de galop, avec le reliquat des œdèmes primitifs, dont l'ensemble constituait la phase secondaire de la néphrite parenchymateuse. De même, chez le malade de l'observation III, que nous avons suivi pendant quelques mois, nous avons assisté à l'apparition du bruit de galop ; le passage d'une période à l'autre s'est fait sous nos yeux.

On ne peut pas objecter à cette conception que c'est là revenir à la théorie uniciste de Reinhardt, Frerichs ; car, ni au point de vue anatomique ni au point de vue clinique, la seconde période de notre néphrite parenchymateuse ne répond au troisième stade du mal de Bright de Frerichs ; ce troisième stade n'était autre que ce que nous appelons la néphrite interstitielle (petit rein rouge). Or notre deuxième période de la néphrite parenchymateuse est entièrement différente de ce que nous entendons par néphrite interstitielle.

Nous ne parlerons pas des lésions mais seulement de la symptomatologie. A ce point de vue, nous voyons que cette seconde période est précédée d'une première période dont le tableau clinique ne se rencontre jamais dans la néphrite interstitielle. En

effet, celle-ci se développe d'emblée sans œdèmes et sans grande albuminurie ; les premiers symptômes sont la polyurie, l'hypertension artérielle, et quelques signes que le professeur Dieulafoy a décrits, comme petits signes du Brightisme (S. de la temporale, cryesthésie, doigt mort ; crampes, etc...), qui relèvent de ces troubles circulatoires. Pendant une période de temps très longue, cette affection ne modifie son aspect clinique qu'autant qu'il s'y ajoute des manifestations urémiques ; nous y reviendrons dans le chapitre suivant. Et c'est sous cette physionomie que se sont présentées nos observations X et XI. Mais il vient un moment où cette physionomie s'altère, et s'altère par phases ; ce n'est pas l'apparition initiale d'une période, qui va définitivement succéder à la précédente, comme il en est de l'évolution de la néphrite parenchymateuse ; ce sont des phases passagères intercurrentes, qui viennent troubler d'une manière temporaire la marche de la néphrite interstitielle ; et ces phases sont constituées fondamentalement par l'asthénie cardio-artérielle : on voit alors la tension artérielle s'abaisser, l'oligurie s'installer avec augmentation du taux de l'albumine, et des œdèmes apparaître ; mais ces œdèmes affectent alors la marche des œdèmes asystoliques, atteignant les membres inférieurs, restant en général insignifiants, ou quelquefois augmentant, mais alors régulièrement de bas en haut. C'est une sorte d'asystolie rénale qui se développe, due à l'hypotension, qui traduit la fatigue du myocarde, altéré à la longue. L'affection rénale a donc déterminé, nous verrons par quel processus, l'altération cardiaque ; et celle-ci provoque la complication cardiaque, dont les symptômes viennent occasionnellement traverser le cours de l'affection rénale, ou même quelquefois s'y surajouter.

C'est de cette double alternative de l'évolution des néphrites que sont nées, à notre sens, toutes les confusions. En effet, plaçons-nous à un moment de la seconde période, d'atrophie secon-

daire, d'une néphrite parenchymateuse ; nous voyons alors concomitamment l'anasarque reliquat, l'albuminurie quelquefois abondante, et la polyurie avec le bruit de galop ; la dichotomie schématique est rompue ; néphrite mixte ! Ou bien dans une phase d'hypotension de néphrite interstitielle, nous observons à la fois le bruit de galop, signe de néphrite interstitielle, l'oligurie et l'œdème, signes de néphrite parenchymateuse : néphrite mixte ! En réalité, si l'on interroge et si l'on suit avec soin le malade, on pourra presque toujours reconstituer l'évolution de l'une ou de l'autre de ces deux affections. Et s'il existe quelques exceptions à cette règle, cela ne doit pas nous arrêter : quelle est donc la maladie qui se présente toujours, chez tous les sujets, avec le même tableau symptomatique immuable, que lui décrivent les pathologistes ?

Discussion des arguments développés par les adversaires de la théorie dualiste. — Voyons en effet les arguments développés par les pluralistes ou les unicistes actuels. Nous y trouverons une confirmation éclatante de tout ce qui précède. M. Rendu, dans sa remarquable thèse d'agrégation, admet l'existence des deux types extrêmes de néphrite parenchymateuse et de néphrite interstitielle ; mais il pense qu'il existe « des formes intermédiaires, des néphrites mixtes dans lesquelles l'épithélium est altéré, en même temps que le tissu conjonctif a subi des modifications non douteuses ». Il ramène à trois types ces formes intermédiaires : 1° une forme, où les lésions épithéliales prédominent, mais où il y a des lésions interstitielles récentes (tissu embryonnaire) ; 2° une forme de gros rein blanc avec lésions interstitielles ; cette forme rentre dans les néphrites aiguës ; 3° le petit rein gras granuleux de Johnson : les granulations sont composées de tubes urinifères à cellules dégénérées, et le tissu interstitiel a réagi tout autour. Il est vraisemblable que cette lésion répond à l'atrophie

secondaire de la néphrite parenchymateuse. Mais nous voyons que l'objection au schéma dichotomique présentée là par M. Rendu provient précisément de ce qu'il attribue aux termes désignant cette dichotomie un sens anatomique ; or cela ne vient nullement à l'encontre de l'existence certaine des deux affections cliniquement dissemblables, pour lesquelles nous avons adopté les noms impropres de néphrite parenchymateuse et de néphrite interstitielle. Les faits relevés par M. Rendu sont purement anatomiques ; mais cet auteur ne leur superpose aucune évolution clinique spéciale.

Au point de vue clinique, M. Rendu range parmi les néphrites mixtes plusieurs groupes de faits : 1° Les cas, dont les premières phases montrent la symptomatologie de la néphrite interstitielle, suivies du développement de l'anasarque, de l'albuminurie, lesquels coexistent alors avec le bruit de galop et l'hypertrophie du cœur. Nous savons maintenant que ces cas répondent à des phases d'hypotension, de la néphrite interstitielle ; 2° les cas, qui commencent par une phase de néphrite parenchymateuse, et qui paraissent évoluer ensuite sous le type atrophique.

M. Rendu ajoute : « leur histoire clinique est tout entière à faire ». Nous pensons que ces cas rentrent dans le cadre de la néphrite parenchymateuse, telle que l'ont décrite les auteurs anglais et Bartels ; ils se rapportent à la phase dite d'atrophie secondaire de cette affection.

De même le professeur Dieulafoy cite des observations de néphrite mixte, qui peuvent parfaitement s'adapter à l'interprétation des faits au premier abord complexes, que nous venons de tracer rapidement. Cet auteur dit ensuite, à propos de l'œdème, de la polyurie, de l'hypertrophie cardiaque, des troubles sensoriels, de l'albuminurie : 1° chacun de ces symptômes peut ne pas se rencontrer dans la forme où on doit le trouver ; à cela nous répondrons qu'il n'est pas de symptôme nécessaire, patho-

gnomonique, dans aucune affection ; 2° chacun peut se rencontrer dans la forme où il ne doit pas se trouver ; — oui, mais dans les circonstances où nous avons montré qu'il se produit un mélange apparent des deux tableaux symptomatiques. Ce mélange n'est qu'apparent et répond à des phases évolutives différentes de deux affections que différencie parfaitement l'ensemble des caractères cliniques.

Enfin Lécorché et Talamon ont été frappés de trouver dans tous les cas des lésions épithéliales et des lésions interstitielles : ils détaillent avec luxe les modalités cliniques diverses qu'ils ont vues ; et la même constatation, qui a fait adopter à d'autres la conception pluraliste des néphrites mixtes, les conduit à considérer l'histologie, l'anatomie pathologique, et la clinique comme insuffisantes à classer et à interpréter les faits ; ils considèrent le mal de Bright comme « un ensemble homogène de symptômes et de lésions, résultant de l'action sur le rein de causes multiples, qui, suivant des modes différents, mais par un processus essentiel unique, conduisent à la destruction de cet organe et à la suppression de ses fonctions » (p. 348).

Confirmation de la théorie dualiste par la physiologie pathologique. — Nous pensons au contraire qu'il est possible de classer les faits ; la clinique y suffit ; c'est ce que nous venons de montrer. En outre ces deux affections ne conduisent pas de la même manière à la suppression des fonctions rénales : à chacune d'elles répond une physiologie pathologique spéciale. Ces différences fonctionnelles viennent encore confirmer la justesse de la classification dualiste, et même expliquer les principaux caractères différentiels de leur symptomatologie. « Pour arriver à la compréhension absolument claire de la pathologie du rein, disaient Cornil et Brault, dans la préface de de leurs remarquables *Etudes*, il faudrait que sa physiologie fût

complètement connue, et qu'il ne nous manquât aucun des chaînons qui relient son fonctionnement normal à ses déviations pathologiques. » C'est un premier pas dans cette voie que nous allons ébaucher à la suite des constatations fournies par nos observations et exposées dans notre deuxième partie.

L'opinion classique actuelle est que toutes les néphrites conduisent à la suppression de la fonction de dépuration urinaire. Nous avons démontré au contraire que certaines néphrites présentaient des reins perméables et d'autres des reins imperméables. Or cette différenciation en néphrites à rein perméable et néphrites à rein imperméable s'adapte très bien à la classification en néphrite parenchymateuse et néphrite interstitielle, et en explique même les manifestations symptomatiques. Notre premier soin fut cependant de chercher à expliquer comment nos résultats étaient différents de l'opinion classique, et nous avons constaté que la manière dont s'était constituée peu à peu cette opinion était un des exemples les plus saisissants des erreurs auxquelles on s'expose par des généralisations faites hâtivement et *a priori*.

Historique et discussion. — Dans une première période, quelques médecins signalent des observations singulières, sans aucune intention de systématisation ; c'est Hahn. qui, le premier, pensons-nous, remarque l'absence d'odeur de l'urine d'un goutteux qui avait pris de la térébenthine. Puis, au commencement de ce siècle, Guilbert rapporte, en même temps que celle-là, d'autres observations de ce genre. Rayer fait la même remarque chez deux individus à propos de l'ingestion de térébenthine chez l'un, d'asperges chez l'autre. En 1856, Corlieu communique à la Société de Médecine pratique une observation analogue ; à peu près à la même date, Todd cite un cas, resté célèbre, d'empoisonnement chez un goutteux par une dose infime de poudre de Dower; et il attribue la non-élimination du poison à la maladie rénale. Enfin,

à la suite de toutes ces observations, de Beauvais fait à l'Académie de Médecine une communication, où il conseille d'utiliser pour le diagnostic de la maladie de Bright le défaut d'élimination des matières odorantes (1858). A partir de ce moment, les cas publiés sont plus nombreux : Speck, Parkes, Cornil, Roberts, Dickinson, en font connaître plusieurs, que vient contrôler par ses expériences Dice Duckworth : cet auteur montre que les substances mettent plus de temps à traverser le rein des brightiques que celui des individus sains (1867). Dix ans plus tard, le Professeur Bouchard étudie cette question, et lui donne alors toute son ampleur et sa portée ; expérimentant avec le sulfate de quinine, le bromure de potassium, l'iodure de potassium, le mercure et l'acide salicylique, il montre que ces substances s'éliminent mal chez les individus atteints de mal de Bright et il insiste sur ce fait que les médicaments actifs deviennent toxiques, même à petite dose, lorsqu'il existe une altération des reins. Ces résultats sont consignés dans l'excellente thèse de son élève Chauvet (1877). Depuis ce moment, nous trouvons encore le travail de Desprez, qui conclut que « dans le mal de Bright, l'iodure apparaît tardivement dans les urines. La néphrite prolonge généralement la durée de l'élimination » ; et la thèse de Lafay, qui passe en revue les travaux de ses prédécesseurs sur l'iodure.

A la suite des travaux de Bouchard, la toxicité urinaire était également étudiée dans les néphrites. En 1887, Ehrmann constate chez un brightique, l'augmentation de la toxicité urinaire variable d'un jour à l'autre, mais nullement influencée par l'absence ou la présence de l'albuminurie. L'année suivante, Teissier et Roque communiquent à l'Académie des sciences le résultat de leurs recherches, basées sur 65 expériences : eux aussi rencontrent des cas à urine de toxicité normale ou exagérée, et des cas à urine hypotoxique ; mais, sous l'influence des idées régnantes, ils en concluent que, lorsque la perméabilité aux poisons est con-

servée, le pronostic est favorable, toute lésion rénale permanente et progressive devant entraîner l'imperméabilité rénale ; ils ne reconnaissent pas qu'aux différences de toxicité urinaire correspondent des variétés de néphrites, comme nous le montrerons tout à l'heure. Ces recherches furent encore confirmées par celles de M. Dieulafoy et de son élève Jeanton. Ayant recherché la toxicité urinaire chez des brightiques, ils la trouvent diminuée ; et ils insistent sur l'importance non seulement pronostique, mais encore diagnostique de ce signe, qui, dans les cas de mal de Bright sans albuminurie, doit suffire à les reconnaître. « Si l'urine n'est pas toxique, écrit Jeanton, c'est que l'élimination est incomplète, le rein ne fonctionne pas bien ; il est certainement plus ou moins altéré dans sa structure. Si l'urine a sa toxicité normale, c'est que la dépuration urinaire est complète ; le rein fonctionne régulièrement ; l'affection certainement est sinon guérie, du moins en voie de sérieuse amélioration. » A partir de ces travaux sortis de l'école des professeurs Bouchard et Dieulafoy, l'hypotoxicité urinaire des néphrites est considérée comme une donnée acquise, qui devient classique. Tout récemment seulement, Lesné signale la toxicité des urines albumineuses.

Nous arrivons enfin à la période toute contemporaine, qui commence avec le procédé indiqué par MM. Achard et Castaigne pour étudier systématiquement la perméabilité rénale. Avec l'épreuve du bleu, ces auteurs aboutissent à cette conclusion que dans le mal de Bright la perméabilité rénale est diminuée.

Donc, de différents côtés cette conclusion, que faisait déjà prévoir la logique, est confirmée par les observations tant cliniques qu'expérimentales. Nous pensons cependant pouvoir facilement expliquer comment son absolutisme a pu s'imposer, en dépassant les limites des observations qui lui avaient servi de base ; comme nous le disions, l'erreur est née par la généralisation d'un fait exact. En effet, les premiers cas publiés concernent tous des

néphrites interstitielles, la plupart des néphrites goutteuses. Charcot, qui avait déjà remarqué le fait, le souligne par la réflexion suivante : « Ces particularités (imperméabilité aux odeurs et intoxication avec de petites doses) n'ont été signalées jusqu'ici qu'à propos de la néphrite interstitielle, et elles sont, à n'en pas douter, la conséquence des modifications anatomiques subies par le rein, mais je n'oserais dire toutefois qu'elles ne puissent se produire dans la néphrite parenchymateuse » (*Mal. des reins*, p. 321). Sous cette formule dubitative se glisse la première tentative de généralisation. Celle-ci devient définitive avec le Professeur Bouchard et son élève Chauvet. Ce dernier fait cependant cet aveu : « la plupart de nos observations sont relatives à des sujets porteurs de reins contractés. Nos recherches ayant été faites à l'hospice de Bicêtre, nous n'avons pas eu l'occasion d'observer de néphrite parenchymateuse ». Le seul cas de néphrite soi-disant parenchymateuse, observé dans ces conditions par M. Bouchard, est le suivant : « il s'agit d'une jeune femme qui entre dans le service pour une stomatite mercurielle très intense et au sujet de laquelle le diagnostic n'était pas douteux. Cette malade n'exerçait pas de profession où l'intoxication mercurielle est facile. De plus elle affirmait n'avoir pris récemment ni pilule, ni sirop que l'on pût incriminer. La veille de son entrée elle était venue à la consultation gratuite pour des ulcérations siégeant à la vulve. On s'était borné à la cautériser au nitrate acide de mercure. La malade était enceinte, elle avorta, puis mourut. A l'autopsie on trouva deux gros reins blancs. On attribua à cette néphrite parenchymateuse l'intoxicat ion mercurielle facile se traduisant par une stomatite intense. » Nous objecterons à cette observation que les gros reins blancs nous semblent ici traduire les lésions de l'intoxication gravidique ; celle-ci est une affection spéciale, assez mal connue d'ailleurs, qui, malgré ses déterminations rénales, ne doit nullement rentrer dans le cadre du mal de

Bright ; il semble en effet, par les recherches de Tarnier et Chambrelent, Bar et Renon, que la perméabilité rénale est diminuée dans cette affection ; mais nous ne superposons pas l'appellation de néphrite parenchymateuse à un aspect macroscopique de lésion rénale. Nous nous sommes expliqué longuement sur ce point tout à l'heure ; et nous avons vu que ce terme impropre de néphrite parenchymateuse répond à une variété spéciale de néphrite chronique, à évolution clinique spéciale, dans laquelle nous ne pouvons donc nullement faire rentrer le cas cité par M. Bouchard, lequel répond à une néphrite gravidique subaiguë, variété dont nous ne nous occupons pas dans ce travail.

Pour reprendre la suite de notre revue critique des travaux antérieurs au nôtre, nous devons dire un mot de la thèse de Desprez : elle ne comprend qu'une seule observation de néphrite parenchymateuse chronique, avec anasarque et albuminurie considérable (obs. XVI), et l'élimination de l'iodure y est normale. Desprez en tire cette conclusion inattendue que cette néphrite est guérie ou à peu près. Qu'il s'agisse de la perméabilité vraie ou de la perméabilité expérimentale, nous observons cette même influence des idées régnantes : Teissier et Roque, observant des néphrites avec toxicité urinaire normale, en concluent que le processus est en voie de guérison. Jeanton, *qui n'a recherché la toxicité urinaire que dans des néphrites interstitielles*, conclut qu'elle est toujours diminuée dans toutes les néphrites. Enfin, M. Achard et ses élèves n'ont pas tenu, dans leurs recherches sur le bleu, à catégoriser leurs observations ; elles sont étiquetées : mal de Brigt, et elles aboutissent à la même conclusion que celle de tous les auteurs précédents.

Nous assistons donc à cette curieuse évolution scientifique : les cas de néphrite interstitielle étant de beaucoup les plus fréquents, on observe le plus souvent la diminution de la perméabilité rénale, qui est la marque de cette affection, et on généralise

tout naturellement ; ensuite, sous l'influence de cette généralisation, lorsqu'on observe des néphrites à rein perméable, on en conclut à la guérison de cette néphrite. Enfin, l'unicité du mal de Bright tendant à s'imposer à l'opinion actuelle, on ne différencie même plus les cas observés, et, nous le répétons, la néphrite interstitielle étant la plus fréquemment rencontrée et s'accompagnant d'imperméabilité rénale, cette propriété est bientôt imputée à toutes les néphrites.

Un seul auteur a conçu autrement l'interprétation des cas qu'il avait vus ; c'est le professeur Bard (de Lyon). Ayant étudié la perméabilité rénale à l'aide de l'iodure de potassium et du bleu de méthylène, il aboutit à cette conclusion que « la perméabilité est diminuée dans la néphrite interstitielle, augmentée dans la néphrite épithéliale, dissociée dans la néphrite épithéliale avec sclérose secondaire ». *Dissociée*, c'est-à-dire normale ou augmentée pour le bleu, diminuée pour l'iodure. Pour la première fois (1898), il était fait une distinction dans le fonctionnement rénal des diverses espèces de néphrite. Mais Bard n'avait étayé ses assertions que sur la recherche de ce que nous avons appelé « la perméabilité expérimentale ». En outre sa conception de la néphrite épithéliale est très différente de celle que nous avons indiquée pour la néphrite parenchymateuse. Cet auteur n'en est pas moins le premier a avoir vu les différences de perméabilité rénale dans les diverses variétés de néphrite ; il a reconnu la cause des erreurs de ses prédécesseurs, et a entrevu les conséquences que pourrait avoir sa découverte sur la conception actuelle des néphrites et de l'urémie. Nous tenons à insister sur le travail du professeur de Lyon parce que, par des voies différentes, nous sommes arrivé à des conclusions analogues aux siennes sur plus d'un point. Depuis ce moment, il a été publié quelques cas isolés de néphrite avec perméabilité exagérée au bleu de méthylène ; ce sont ceux de MM. Lemoine, Achard et Castaigne, Deriaud, Bourg, Widal.

Donc cet historique ne nous a pas montré de cas contradictoire à l'opinion que nous ont imposée nos recherches expérimentales, et nous pouvons maintenant affirmer que la fonction d'élimination du rein est conservée dans la néphrite parenchymateuse, et diminuée dans la néphrite interstitielle, mais à des degrés et avec des modalités variables. En effet, ce sont les mêmes observations qui nous ont servi à bâtir l'une et l'autre systématisation, la clinique et la physiologique.

La fonction rénale dans la néphrite parenchymateuse. — Le type le plus complet de néphrite parenchymateuse que nous ayons observé est notre cas I ; ici les modes d'investigation nous ont donné les résultats suivants : les reins étaient hyperperméables au bleu ; la densité urinaire était normale (1021) ; la toxicité urinaire augmentée, coexistant avec un sérum normotoxique ; nous pouvons donc dire que dans ce cas la fonction dépuratrice rénale était plutôt exagérée. Le cas II concerne une néphrite parenchymateuse dans un stade de repos, avec des symptômes peu bruyants ; toutefois elle est déjà entrée dans la période secondaire, comme en témoigne le bruit de galop et la polyurie ; mais la perméabilité au bleu est encore exagérée ; la perméabilité vraie est un peu diminuée ; densité urinaire : 1008 ; toxicité urinaire : 81. — Lorsque la néphrite parenchymateuse passe à son stade d'atrophie secondaire, on voit la formule physiologique se modifier, la perméabilité rénale diminuer. Les cas III, IV, V, sont typiques à cet égard : la période secondaire commence seulement ; il existe encore de l'anasarque, une albuminurie abondante ; il n'y a pas encore de polyurie, le taux de rendement urinaire est intermédiaire, 1000 à 1500 grammes ; le bruit de galop est à l'état d'ébauche seulement ; dans le cas III, nous l'avons entendu naître sous nos oreilles ; or, dans ce cas, la perméabilité aux poisons est sensi-

blement normale (UT : 45 à 55) ; la perméabilité urinaire est un peu diminuée ; la perméabilité expérimentale, au bleu de méthylène, est à peine modifiée. C'est encore le cas de l'observation VI ; ici la polyurie est déjà établie avec le bruit de galop ; et si la toxicité urinaire est peu diminuée, par contre la densité urinaire est très abaissée (1005), et la perméabilité au bleu très atteinte, comme en témoigne la faible intensité de l'élimination de ce corps. Enfin, lorsque la seconde phase de la néphrite parenchymateuse est définitivement installée, lorsqu'elle est à sa période d'état, la fonction rénale subit de fortes entraves ; on peut à ce point de vue comparer le taux de l'élimination toxique et urinaire, et la courbe de l'élimination du bleu des observations I et VII ; il s'agit dans les deux cas d'affections identiques, néphrites syphilitiques, mais arrivées à deux stades différents d'une même évolution ; on verra ainsi le changement qu'apporte à la fonction rénale l'entrée en scène de la période secondaire ; et en même temps que des symptômes empruntés aux scléroses rénales se surajoutent à ceux de la néphrite parenchymateuse, la formule physiologique de la néphrite interstitielle tend à se substituer à celle de la parenchymateuse, l'imperméabilité rénale à la perméabilité rénale. Enfin l'observation VIII concerne une néphrite parenchymateuse qui a parcouru toutes les étapes de son évolution, et le moment où nous l'avons étudiée précédait de peu la mort ; or, ici, l'imperméabilité rénale s'est montrée aussi accentuée que dans les néphrites interstitielles.

La fonction rénale dans la néphrite interstitielle. — En effet la formule physiologique des néphrites interstitielles est caractérisée par la diminution de la fonction d'élimination des reins, diminution qui survient d'emblée, avant même qu'aucun symptôme brightique attire l'attention. C'est ainsi que dans nos observations X et XI, la perméabilité vraie comme la perméabilité

expérimentale était bien plus diminuée que dans nos observations de néphrite parenchymateuse à la période secondaire ; et cependant ces dernières avaient déjà parcouru une grande partie de leur évolution, tandis que les autres en étaient encore à leur début : en effet on ne relevait chez ces deux malades que des symptômes très frustes, imputables à l'hypertension artérielle ; aucun signe de mal de Bright, à proprement parler. L'un était atteint de néphrite saturnine, l'autre de néphrite goutteuse.

En dehors de ces deux catégories de scléroses rénales, il en est une autre classe, qui a prêté à bien des discussions : c'est celle de l'artériosclérose. Là encore nous nous cantonnerons sur le terrain clinique ; nous n'avons pas autorité pour étudier le processus histogénique de la cirrhose rénale dans ces cas ; mais nous croyons indéniable qu'il existe une maladie, dont la caractéristique est la tendance aux proliférations conjonctives, s'attaquant le plus généralement aux parois vasculaires, d'où le nom d'angiosclérose, qu'il serait préférable de lui donner (Landouzy) ; elle frappe la plupart des organes de l'économie, poumons, cœur, foie, reins ; et, que ces lésions viscérales soient dépendantes ou simplement concomitantes des lésions vasculaires (nous n'aborderons même pas cette question), il est certain qu'elles font partie d'un ensemble symptomatique bien défini cliniquement, et qui a droit de cité dans les descriptions pathologiques. Ce qu'il importe de dire ici, c'est que ces localisations sont plus ou moins prépondérantes dans chaque cas donné ; et que, si chaque organe apporte sa part au total des troubles fonctionnels de la maladie, il n'en est pas moins vrai qu'ordinairement l'un au moins d'entre eux est plus atteint que les autres, et les troubles fonctionnels qui en dépendent dominent la scène. C'est ainsi que lorsque la sclérose rénale est prépondérante, les symptômes de néphrite interstitielle sont les plus apparents ; et dans ces cas la fonction rénale est notablement diminuée ; on observe un certain

degré d'imperméabilité ; c'est ce que montre, entre autres, l'observation XII, dont les reins étaient notablement détruits par la sclérose, ainsi que nous l'a montré l'examen histologique. Lorsqu'au contraire le rein ne joue qu'un rôle de comparse dans le drame des insuffisances fonctionnelles quasi-généralisées, la fonction d'émonction de l'organe est entravée, mais à un degré moindre que dans les scléroses rénales toxiques pures, c'est ce que montrent les observations XIII et XIV, dont les reins étaient peu atteints par la sclérose. Enfin nous avons vu un cas où le malade était autant en état d'asystolie qu'en état d'urémie, au sens clinique de ces mots (observation XVI) ; à notre sens, ces cas nous semblent surtout relever de l'insuffisance cardiaque, provoquée par les lésions pulmonaires, hépatiques et rénales ; dans ces reins, la congestion passive est plus développée que la sclérose ; de fait, la formule physiologique se rapproche de celle des reins cardiaques : oligurie, albuminurie, densité claire ; perméabilité au bleu et aux poisons sensiblement normale. En effet lorsque ce malade est mort, nous avons pu constater histologiquement que les lésions de sclérose rénale étaient à peine sensibles. En résumé, nous dirons qne les fonctions du rein sont entravées dans la néphrite interstitielle, mais que la perméabilité est moins diminuée dans les cirrhoses rénales de l'angiosclérose que dans les cirrhoses rénales toxiques, pures, systématiques.

Rapports et dépendance des manifestations cliniques et des phénomènes physiologiques. — Nous avons donc vu ces phénomènes intéressants : l'imperméabilité rénale est toujours en rapport avec la présence de l'hypertension artérielle et de l'hypertrophie du cœur : la clinique nous a montré que, dans les néphrites interstitielles à leur début, lorsque les seuls symptômes reconnus étaient précisément ceux de l'hypertension artérielle, il existe déjà un certain degré d'imperméabilité rénale. Elle nous a

montré que, dans les néphrites parenchymateuses, lorsque l'on voit apparaître l'hypertension artérielle accompagnée de l'hypertrophie du cœur et du bruit de galop, la formule physiologique se modifie concurremment : la perméabilité rénale, normale ou exagérée jusque-là, diminue progressivement, puis fait place à un certain degré d'imperméabilité.

Nous pensons qu'il existe entre ces phénomènes cliniques et ces phénomènes physiologiques un rapport de cause à effet : Le myocarde s'hypertrophie parce qu'il a à lutter contre l'imperméabilité du filtre rénal, jeté sur le trajet des voies circulatoires. On sait l'influence réciproque de la circulation sanguine et de la sécrétion urinaire au niveau du parenchyme rénal ; les expériences de Ludwig, de Hermann ont mis en relief l'intime solidarité qui lie les deux ordres de phénomènes : le rein joue, par l'excrétion urinaire, non seulement un rôle dépurateur, mais encore un rôle régulateur de la circulation. Notre maître, M. le professeur Landouzy, insiste sur cette double tâche fonctionnelle du rein, que comporte l'excrétion urinaire : l'une est spécifique aux épithéliums rénaux, sécréteurs ; l'autre est due à la disposition de l'appareil vasculaire rénal par rapport à la circulation générale ; elle est purement mécanique. Le rein, en sécrétant l'urine, représente en effet une véritable voie d'échappement des canaux artériels, qui en règle l'hydraulique : la sécrétion urinaire, en même temps qu'elle dépure l'organisme, diminue la masse sanguine ; si elle est entravée, la masse sanguine augmente, la pression s'élève. Réciproquement l'hypertension artérielle tend à forcer l'excrétion de l'eau, au niveau du bouquet glomérulaire, où elle porte tous ses effets. Ainsi s'explique la régulation en quelque sorte automatique de la sécrétion urinaire envisagée au point de vue de la mécanique circulatoire, et les conséquences cardio-artérielles de l'imperméabilité rénale.

Jusqu'à présent on avait attribué cette hypertrophie du cœur

soit à des causes locales, soit à la lésion myocardique relevant de l'artériosclérose au même titre que la lésion rénale, soit à des modifications de la crase sanguine amenant l'excitation des parois artérielles [Johnson), soit au rétrécissement des artérioles rénales provoquant de la gêne circulatoire (Traube). Aucune de ces théories n'était sortie victorieuse des nombreuses objections que chacune d'elles soulevait. Nous pensons que notre proposition, appuyée sur des faits cliniques et expérimentaux, est exempte des critiques qu'avaient soulevées les précédentes.

L'imperméabilité des scléroses rénales explique encore un autre phénomène clinique ; on sait, depuis les travaux récents de MM. Albarran, Chauffard, que les cirrhoses rénales présentent des territoires de parenchyme non envahis par la sclérose, qui sont le siège d'hypertrophie compensatrice, reconnaissable au microscope. De la coexistence de cette hypertrophie glomérulaire et de l'hypertension artérielle, dues toutes deux à la cirrhose rénale, résulte la polyurie ; elle traduit l'effort compensateur destiné à lutter contre l'imperméabilité, et tend à rétablir l'équilibre de la dépuration urinaire, troublée par cette imperméabilité. De fait, la polyurie s'observe dans les néphrites interstitielles ; l'oligurie s'observe seulement dans les phases d'hypotension artérielle et de congestion passive du rein. Enfin, nous ajouterons que cette hypertrophie compensatrice du parenchyme cardiaque et du parenchyme rénal, destinée à lutter contre l'imperméabilité rénale, se traduit non seulement dans les épreuves de la perméabilité vraie, par la polyurie, qui élève le taux des éliminations urinaire et toxique ; mais qu'elle se traduit encore dans l'épreuve de la perméabilité expérimentale au bleu de méthylène par la formule suivante : prolongation de la durée et polycyclisme de la marche, que nos études sur les affections chirurgicales des reins nous ont démontré représenter l'hypertrophie compensatrice de cet organe. Quand un rein fonctionne isolément, par suite de la

suppression pathologique (rétentions rénales, tuberculose) ou opératoire (néphrectomie) du congénère, il s'hypertrophie dans la totalité de son parenchyme ; on observe alors non seulement la prolongation de la durée et le polycyclisme de la marche, mais encore la forte intensité de l'élimination. Ici, dans les néphrites médicales, l'hypertrophie compensatrice se traduit encore par la durée prolongée et la marche polycyclique ; mais comme elle est partielle, et qu'elle alterne avec des zones complètement imperméables, l'intensité est faible et le début est retardé, du fait de ces zones imperméables.

Enfin il est des expériences anciennes de Richet et Moutard-Martin, qui viennent encore expliquer la production de la polyurie dans les néphrites interstitielles ; ces auteurs ont montré que « il n'y a d'élimination de l'eau contenue dans le sang qu'à la faveur des substances qui y sont contenues en même temps qu'elle ; que la proportion de ces substances augmente, et la polyurie apparaîtra. La polyurie, lorsqu'elle est provoquée par un changement de composition du sang, reconnaît donc pour cause la présence dans le sang de substances que le rein doit éliminer, élimination qui ne peut se faire qu'en entraînant une certaine quantité d'eau. La polyurie résulte de la concentration trop grande d'une substance dialysable dans le sang, réserve faite des conditions de pression et d'innervation ». Nous avons vu précédemment que la densité du sang était élevée dans les néphrites interstitielles, ce qui s'explique par la rétention due à l'imperméabilité rénale ; cette concentration, aidée d'ailleurs ici par les conditions de pression, sera, d'après les expériences de Richet et Moutard-Martin, une nouvelle cause de polyurie. Enfin il est possible que les lésions de glomérulite soient causes par elles-mêmes de polyurie. Et ainsi il nous apparaît que, de toutes parts, la sclérose rénale appelle la polyurie, par la mise en œuvre de ces différents facteurs qui dérivent de l'imperméabilité rénale

qu'elle détermine : hypertrophie compensatrice cardiaque ; hypertension artérielle ; concentration du sang par rétention. Tous ces facteurs luttent contre le trouble fonctionnel, et concourent à en éviter les dangers par la production du phénomène polyurie.

Et la dépendance de ces différents phénomènes est si vraie qu'elle s'observe en dehors du mal de Bright, dans une catégorie de néphrites chroniques spéciales, où les lésions de sclérose prédominent. Nous voulons parler des pyélo-néphrites des urinaires. Les trois cas, que nous avons étudiés (observations XVII, XVIII, XIX), nous ont montré que dans cette affection la fonction d'émonction rénale est notablement entravée : les divers procédés de recherche aboutissent à constater une assez grande diminution de la perméabilité rénale. Or, là encore nous observons la polyurie compensatrice ; quelquefois même on a noté l'hypertrophie du cœur et le bruit de galop (Roth, Friedreich, Exchaquet) et Straus et Germont, puis Albarran ont montré que l'hydronéphrose expérimentale détermine chez le chien une hypertrophie notable du cœur.

Au contraire, dans la néphrite parenchymateuse, tant qu'il ne se développe pas de sclérose secondaire, tant que les fonctions rénales restent intactes, la densité du sang est plutôt abaissée, la tension artérielle normale et alors on observe l'oligurie et non pas la polyurie.

En résumé, nous pensons qu'il convient de classer les néphrites d'après l'évolution clinique et les troubles fonctionnels très différents qu'elles présentent, mais nous pensons qu'à cette classification peuvent très bien se raccorder les différences anatomiques en ce qu'elles ont d'essentiel. Et nous dirons qu'en dehors des néphrites aiguës ou subaiguës, dont nous ne nous sommes nullement occupé dans ce travail, il convient de catégoriser ainsi qu'il suit les néphrites chroniques rangées sous l'appellation compréhensive et peu compromettante de mal de Bright : nous dis-

tinguons des néphrites toxiques ou infectieuses, à action lente, à prédominance lésionnelle sur le tissu conjonctif, à allures symptomatiques commandées par la diminution de la perméabilité rénale et les troubles circulatoires et toxiques, qui en sont la conséquence ; ce sont les néphrites interstitielles. Parmi celles-ci se trouve la néphrite de l'angiosclérose, où les fonctions rénales sont moins entravées que dans les autres.

En opposition à ces néphrites interstitielles, nous rangeons sous le terme impropre de néphrite parenchymateuse une affection caractérisée par ses symptômes cliniques, par son évolution plus rapide, se faisant le plus souvent en deux périodes, et par ce fait que les fonctions d'émonction rénale sont respectées, tant que ne se développe pas l'atrophie secondaire. Les traits fondamentaux de ces deux affections sont commandés par l'existence ou l'absence des troubles fonctionnels qu'elles déterminent sur les reins. Le mal de Bright comprend donc deux affections, toutes deux chroniques, mais différentes au moins par leurs symptômes et par leur physiologie pathologique, la néphrite parenchymateuse et la néphrite interstitielle.

CHAPITRE II

De l'urémie et de l'insuffisance rénale.

Sommaire.— Limites cliniques de l'urémie ; conception actuelle de sa pathogénie. — Il n'y a pas de rapport constant ni nécessaire entre les phénomènes urémiques et l'état de la perméabilité rénale d'une part, ou la toxicité du sérum sanguin d'autre part. — Dissociation des fonctions du rein, fonction excrétrice et fonction dite interne, à l'état normal et à l'état pathologique : syndrome d'imperméabilité rénale, syndrome toxique et syndrome mécanique. Syndrome d'insuffisance des fonctions internes. Ces syndromes peuvent exister isolément ou simultanément, constituant l'insuffisance rénale. Celle-ci n'est pas seule en jeu dans la production des phénomènes urémiques, dont quelques-uns relèvent sans doute de l'insuffisance fonctionnelle d'autres organes que les reins.

Nous venons de voir que la fonction de dépuration urinaire est très inégalement modifiée dans les néphrites chroniques ; qu'elle est respectée, au moins un très long temps, dans les néphrites parenchymateuses ; qu'elle est au contraire entravée dès le début des néphrites interstitielles. Il en résulte que ces diverses néphrites ne conduiront pas de la même manière à l'insuffisance urinaire, au contraire de ce que l'on pense actuellement.

L'opinion classique, nous l'avons vu, est la suivante : toutes les néphrites entraînent l'insuffisance de la fonction d'émonction des reins, l'imperméabilité rénale ; celle-ci détermine à son tour la rétention des substances toxiques et excrémentitielles de l'économie, qui y créent une auto-intoxication spéciale, appelée l'urémie. Telle est en quelques mots la doctrine, il nous faut définir le cadre clinique et les conceptions pathogéniques régnantes de

l'urémie. Puis nous vérifierons par nos observations : *a*) si ces manifestations symptomatiques coïncident toujours avec l'imperméabilité rénale ; *b*) si elles coexistent toujours avec l'hypertoxicité du sérum. De cette double vérification nous tirerons quelques notions nouvelles sur l'insuffisance rénale.

1° Limites cliniques de l'urémie. — Où commence l'urémie ? Pour Bouchard, elle commence avec la rétention toxique due à l'insuffisance du filtre rénal : ce n'est pas une définition clinique. Pour Dieulafoy, elle comprend une multitude d'accidents, compris dans la période pré-urémique des autres auteurs, accidents qui constituent la petite urémie ; ils traduisent l'état de souffrance de la fonction rénale, suffisamment conservée toutefois pour écarter les accidents bruyants ; ce sont la céphalée, les accès d'oppression, les troubles gastriques, la prostration passagère, les secousses convulsives, qui peuvent apparaître dès le début du mal de Bright. Quoi qu'il en soit, les accidents sérieux de l'urémie comprennent une série de manifestations, que l'on voit éclater au cours des néphrites, et, d'après la remarque de la plupart des auteurs (Charcot, Bartels, Kelsch), principalement dans le cours des néphrites interstitielles. On sait que ces symptômes apparaissent soit brusquement (forme aiguë) soit lentement (forme chronique). Quoi qu'il en soit, on les range sous trois chefs : 1° *accidents nerveux*. qui comprennent le coma, les convulsions et le délire ; 2° les *accidents dyspnéiques*, que M. Fournier range parmi les précédents, et qui comprennent diverses formes cliniques dont la plus caractéristique est la respiration de Cheyne-Stokes ; 3° les *accidents gastro-intestinaux*, vomissements et diarrhée. A la suite de M. Fournier, les auteurs ont admis dans le cadre de l'urémie la céphalée et les troubles sensoriels (amaurose) ; le myosis et l'hypothermie y ont été ajoutés par M. Bouchard. Comme on le voit, un certain nombre de symptômes des néphrites chroniques rentre dans le cadre de l'urémie, mais non

tous ; nous n'avons voulu ici que les indiquer sommairement. M. Bouchard en distrait l'albuminurie, l'anasarque, l'hydropisie, l'hypertrophie cardiaque et les troubles circulatoires.

2° Pathogénie de l'urémie, d'après les idées actuelles. — Dès 1863, le professeur Fournier disait : « C'est une lésion du rein qui doit ouvrir la scène ; puis cette lésion se confirme, s'accroît. A un moment donné, le rein ne suffit plus au rôle qui lui est dévolu. Les matières excrémentitielles, dont l'élimination lui est confiée, ne sont plus excrétées ; elles s'accumulent dans le sang ; dès lors, une nouvelle phase d'accidents commence. » C'est l'urémie, telle que nous venons d'en résumer les manifestations. Depuis très longtemps on avait considéré ces accidents comme de nature toxique, mais on avait en vain cherché à déterminer l'agent de cette intoxication ; successivement on avait incriminé l'urée (Wilson), l'ammoniaque (Frerichs), le carbonate d'ammoniaque (Treitz, von Jacks), les matières extractives (Schottin, Pouchet), les pigments urinaires (Thudicum), les sels de potasse (Feltz et Ritter) ; aucune de ces théories n'avait pu être démontrée.

Le professeur Bouchard après en avoir montré l'inexactitude, édifia par des travaux mémorables la théorie actuellement régnante de l'urémie : il considère l'urémie « comme un empoisonnement complexe auquel contribuent dans des proportions inégales tous les poisons introduits normalement ou fabriqués physiologiquement dans l'organisme, lorsque la quantité de poisons fabriquée ou introduite en vingt-quatre heures, ne peut plus être éliminée dans le même temps par les reins, devenus port peu perméables » (*Auto-intoxications*, p. 136). Ainsi donc l'urémie, délimitée cliniquement comme nous l'avons dit, est due à la rétention toxique provenant de l'imperméabilité rénale.

Celle-ci se constate dans la pratique, selon M. Bouchard, par

la quantité et la densité des urines : « Si la quantité et la densité demeurent normales, on est en droit de dire que le rein fonctionne normalement. Si toutes deux diminuent, il y a danger d'intoxication » (p. 112). Et, pour M. Bouchard, toutes les lésions rénales, toutes les néphrites conduisent d'une manière plus ou moins rapide à l'imperméabilité rénale. De même, d'après M. Fournier : « d'une façon générale, il est supposable que toutes les affections rénales qui compromettent la fonction urinaire de façon à la rendre insuffisante peuvent, à un moment donné, devenir la cause de l'urémie » (p. 77, th. agrég.). Et pourtant, le même auteur avait remarqué que : « les diverses modifications de l'urine n'ont aucun rapport *constant* avec la production des phénomènes nerveux ; souvent, en effet, on voit se produire les accidents d'encéphalopathie les plus graves, sans que l'urine ait subi le moindre changement » (p. 21). D'autres paradoxes avaient frappé bien des auteurs : c'est ainsi qu'*a priori* il semblait qu'on dût observer plus souvent l'urémie dans la néphrite parenchymateuse, où les lésions étaient plus diffuses et frappaient plus spécialement l'épithélium rénal (Fournier), où les urines étaient rares et la densité peu élevée (Rendu) ; et pourtant « tous les auteurs s'accordaient à regarder l'urémie comme plus rare dans le gros rein blanc que dans le petit rein granuleux » (Rendu). Impressionné par cette contradiction apparente, ce même auteur se demandait si « les manifestations dites urémiques sont univoques et liées à une cause unique, ou si elles reconnaissent plusieurs modes pathogéniques distincts ».

Nous avons nous-même été frappé de ces mêmes objections à la doctrine si claire et si simple du professeur Bouchard. C'est ce que nous allons montrer en étudiant nos observations à ce point de vue.

Rapports des manifestations dites urémiques et de la perméabilité rénale. — A ce point de vue, il convient de ranger nos observations sous les quatre chefs suivants :

1° *Les reins sont perméables ; il n'y a pas de manifestations urémiques.* — Ici rentrent les cas de néphrite parenchymateuse ; nous avons vu que M. Rendu s'expliquait mal que l'urémie n'apparût pas dans ces cas, où cependant la quantité des urines et leur densité est peu élevée. Mais nous avons vu que la faible densité était due, non au défaut d'élimination des substances excrémentitielles, mais à la pauvreté réelle de la production de celles-ci et nous avons vu également que cette faible quantité d'urines entraînait une quantité suffisante de poisons. En un mot, il n'y a pas dans ces cas d'imperméabilité ; il n'y a pas non plus de manifestations urémiques, au sens clinique de ce mot ; donc ces cas rentrent dans la loi édictée par Bouchard. Les modifications symptomatiques relèvent ici d'une autre pathogénie, que nous étudierons tout à l'heure.

2° *Les reins sont peu perméables ; et il existe des symptômes urémiques.* — C'est ce que nous ont montré entre autres les observations VIII, IX, XII et XIV ; l'imperméabilité relevait soit de l'atrophie secondaire de la néphrite parenchymateuse, comme dans le premier cas ; soit de la néphrite interstitielle, comme dans les deux derniers ; mais il convient de remarquer que dans ceux-ci, la néphrite interstitielle subissait une phase d'hypotension cardio-vasculaire avec oligurie ; et que c'est surtout cette oligurie qui entraînait la rétention toxique déjà imminente par le fait de la perméabilité diminuée ; c'est ce que montrent très bien les chiffres de la toxicité urinaire. Mais nous n'insistons pas : ces cas confirment la doctrine classique et il n'y a pas lieu de s'y arrêter.

En regard de ces observations, il en est au contraire qui ne se soumettent pas à cette conception ; on peut les classer en deux catégories :

3° *Il n'existe pas d'imperméabilité rénale ; il existe des phénomènes urémiques.* — Tel est le cas XVI ; l'étude physiologique en a

été faite en pleine période urémique, avec respiration de Cheyne-Stockes ; et malgré l'oligurie, due à l'insuffisance cardiaque, la perméabilité rénale est tellement peu touchée comme en témoignent l'épreuve du bleu, la densité urinaire : 1034, l'urotoxicité : 21), que l'élimination urinaire est quasi-normale :

En 24 heures : Urée 27 gr. 30.
Urotoxies 23.

Par contre, il existait de l'urobilinurie, qui permet de supposer l'insuffisance hépatique. Il s'agit ici d'un artérioscléreux, dont les reins ne jouent qu'un rôle accessoire dans l'ensemble des insuffisances fonctionnelles de tous ses organes ; et qui est mort peu de temps après avoir été étudié physiologiquement : le parenchyme rénal, nous l'avons déjà dit, s'est montré très peu altéré.

Nous citerons encore le cas V, qui concerne une néphrite parenchymateuse au début de la phase d'atrophie secondaire ; il existe des symptômes d'urémie lente, céphalée, nausées, vertiges, diarrhée ; et pourtant la perméabilité du rein est sensiblement normale, à peine diminuée, tant au bleu de méthylène qu'aux matériaux de l'urine et aux poisons ; on a noté également l'urobilinurie.

Enfin c'est dans la quatrième catégorie que nous trouverons les faits les plus intéressants :

4° *La perméabilité rénale est très diminuée ; il n'existe pas de symptômes urémiques.* — Le cas X rentre dans cette classe de faits ; mais ici la polyurie compensatrice suffit à rétablir l'équilibre normal de l'élimination.

Dans le cas XI, la permeabilité est encore plus diminuée, ainsi qu'en témoignent l'épreuve du bleu et la toxicité urinaire [UT : inférieure à 70), de sorte que l'élimination urinaire et toxique est notablement diminuée ; néanmoins il n'existe pas la moindre manifestation urémique : ce sont des néphrites interstitielles, ac-

compagnées du cortège symptomatique de l'hypertension artérielle ; mais on ne note aucun signe d'auto-intoxication.

Les cas XVII, XVIII, XX, XXI offrent une perméabilité extrêmement diminuée : le taux de l'élimination toxique (en 24 h. : 9 à 13 urotoxies) et de l'élimination urinaire (densité : 1006 à 1010) est aussi abaissé que dans les cas de la seconde catégorie où l'urémie coexiste avec l'imperméabilité rénale. Et cependant l'on n'observe aucune manifestation clinique d'urémie. Ces observations concernent, les deux premières des pyélo-néphrites chirurgicales, les secondes des individus jeunes, dont les lésions rénales n'ont pas encore eu le temps d'imposer leur répercussion sur tout l'organisme. De fait, dans aucun de ces six cas, on n'a rencontré de trace d'insuffisances fonctionnelles extra-rénales, et il n'y avait pas d'urobilinurie.

Si nous cherchons à résumer ces différents cas dans une vue d'ensemble, nous voyons que l'urémie s'est toujours développée sur des néphrites anciennes, arrivées à une période avancée ou au terme de leur développement; la perméabilité rénale était ou non conservée, selon les cas. Au contraire, les néphrites récentes, ou dues à des causes purement locales comme celles des urinaires, ne s'accompagnent pas d'urémie, qu'il y ait ou non imperméabilité rénale. Par conséquent l'auto-intoxication urémique ne semble pas dépendante exclusivement de l'imperméabilité rénale ; ces deux phénomènes ne se développent pas concomitamment. Les néphrites interstitielles sont imperméables d'emblée, dès le début d'une évolution où l'on ne voit pas encore trace de manifestations urémiques ; les néphrites parenchymateuses au contraire peuvent présenter des symptômes dits d'intoxication, alors qu'elles comportent des reins perméables. Voilà un premier paradoxe ; avant d'en tenter l'explication, voyons si la recherche de la toxicité du sérum pourra nous donner des indications sur cette auto-intoxication.

Rapports de l'auto-intoxication urémique et de la toxicité du sérum. — Nous ne parlerons ici que des cas où ont existé des manifestations certainement urémiques, et de ceux où nous avons pu établir la toxicité expérimentale du sérum. Nous laissons de côté les cas, où les symptômes observés prêtent à discussion au point de vue de leur nature urémique (symptômes pulmonaires d'origine asystolique chez des artérioscléreux ; symptômes dyscrasiques des néphrites parenchymateuses) ; de même nous ne parlons pas des cas où l'injection de sérum n'a pas tué le lapin ou ne l'a tué qu'un certain temps après la fin de l'expérience. Avec cette sélection nous aboutissons aux résultats ordonnés dans le

Tableau X.

	OBSERVATIONS	NATURE DE LA NÉPHRITE	TOXICITÉ DU SÉRUM
Urémie	V	Néph. parench. (période second.)	29
	VIII	d°	16
	VII	d°	10
	IX	d°	35
	XII	N. interstitielle de l'angiosel.	26
	XVI	d°	18
	XIV	d°	30
	XIX	Pyélo-néphrite	36
Pas d'urémie	I	N. parenchymateuse	25
	IV	N. parench. (période second.)	16
	VI	d°	17
	XX	N. indét. (peut-être tub. rénale)	9
	XVIII	Pyélo-néphrite	16
	XVII	d°	23
	XI	Néphrite interstitielle saturnine	14

Comme on le voit, il est impossible de trouver au milieu de ces résultats une loi d'interprétation cohérente. Les chiffres sérotoxiques ne sont nullement en rapport avec la présence ou l'ab-

sence d'urémie ; nous pensons que cette simple proposition doit suffire ; toutefois pour ceux qui attribuent quelque valeur aux moyennes, dans les évaluations des phénomènes biologiques, nous avons fait le calcul, et nous avons trouvé :

Urémie : sérotoxicité moyenne: 25.

Pas d'urémie : sérotoxicité moyenne : 17.

C'est-à-dire que, à en juger par notre série, la toxicité du sérum serait plutôt moins élevée dans les cas d'urémie que dans les cas où il n'existe pas d'urémie.

De même nous ne pensons pas que ces chiffres puissent établir des différences légitimes entre la sérotoxicité dans les néphrites parenchymateuses, et la sérotoxicité des néphrites interstitielles, contrairement à l'opinion de Bard et Dumarest : ces auteurs avaient cru remarquer que la toxicité du sérum était abaissée dans les néphrites parenchymateuses, élevée dans les néphrites interstitielles.

Enfin nous savons déjà (V. 2e partie) que la toxicité du sérum n'est nullement en rapport constant avec la toxicité urinaire, avec l'imperméabilité rénale.

Ces résultats contradictoires ne doivent pas nous étonner : à l'exception de quelques auteurs heureux, ils ont frappé tous ceux qui se sont occupés de cette question avant nous, tels que Rouma et Dumarest. Quant à leur interprétation, quant à la cause de ces contradictions, c'est là une tâche plus difficile, qui nous paraît impossible à entreprendre dans l'état actuel de la science ; nous ne pensons pas qu'elles soient dues à un vice de la méthode ; mais plutôt que les conditions humorales, qui commandent au taux toxique du sérum sanguin, sont beaucoup plus complexes qu'on ne l'avait cru tout d'abord. Lesné, qui a également constaté par la méthode des injections intra-cérébrales la non-toxicité des sérums urémiques, pense que les poisons urinaires retenus dans l'économie du fait de l'imperméabilité rénale ne sont pas conte-

nus dans le sérum. M. Roger a également constaté que les poisons urinaires ne se retrouvent pas dans le sang des urémiques, et il suppose que ces poisons urinaires, retenus dans l'organisme, dans l'intimité des tissus, y déterminent des réactions cellulaires complexes, qui aboutissent à la production de matières albuminoïdes nouvelles, lesquelles neutralisent ou masquent dans le sang l'effet de la petite quantité de poisons urinaires qui peut y rester contenue. Quoi qu'il en soit, nous concluons avec cet auteur que « l'étude de la toxicité du sérum est beaucoup plus complexe et plus délicate que ne l'ont vu les premiers observateurs ». A coup sûr cette recherche ne peut nullement servir actuellement à la diagnose différentielle des maladies, ni à la conception de leur pathogénie.

Nous avons donc vu que ni la recherche de la toxicité du sérum, ni l'étude de la fonction d'élimination du rein ne suffisent à expliquer le développement des manifestations dites urémiques. Celles-ci relèvent sans doute d'une pathogénie plus complexe et n'obéissent certainement pas toutes à la loi unique de l'imperméabilité rénale : cette imperméabilité peut exister sans urémie, et on peut voir se développer l'urémie avec une dépuration urinaire suffisante.

A notre sens, on s'est trop plu jusqu'à présent à ne considérer le rein que comme un filtre, destiné à séparer de l'organisme les substances qui lui seraient nuisibles. En dehors même de l'excrétion, l'épithélium rénal joue sans doute un rôle actif, possède peut-être des propriétés sécrétoires, sur lesquels la science est encore peu fixée à l'heure actuelle. Cependant certaines acquisitions ont été faites dans ce domaine, depuis le jour où Brown-Sequard a formulé cette loi que toutes les glandes étaient pourvues d'une double sécrétion, une sécrétion externe et une secrétion interne. Ce sont ces notions récentes, que nous croyons indispensable de résumer brièvement ici, en y ajoutant les quelques faits, que nous avons observés personnellement.

De la sécrétion interne du rein. — Les deux travaux les plus importants sur cette question sont ceux de Brown-Sequard et de E. Meyer. Brown-Sequard démontre l'existence d'une sécrétion interne rénale par trois catégories de faits : 1° La néphrectomie double expérimentale permet d'étudier les effets de l'abolition des deux sécrétions, externe et interne ; 2° Dans les altérations rénales, par néphrite ou quelqu'autre processus, qui atteignent la presque totalité de l'organe, la secrétion externe persiste plus ou moins, et nombre d'observations prouvent qu'il n'y a pas de rapport nécessaire entre les phénomènes urémiques, qui existent dans ces cas, et la quantité ou la composition de l'urine. D'après cet auteur, la sécrétion interne est au contraire modifiée plus ou moins profondément et ce sont ses modifications qui engendrent ces phénomènes ; — 3° Enfin dans les cas d'anurie complète, la sécrétion externe fait défaut, alors que la sécrétion interne n'est pas atteinte, car le parenchyme rénal reste normal ; il n'y a pas d'urémie. Ce savant analyse longuement les cas connus d'anurie, et oppose à l'absence d'urémie qu'on y trouve, l'urémie qui succède aux néphrectomies expérimentales ; il ajoute que, dans ces conditions, l'urémie disparaît si l'on injecte du suc rénal dans le sang des animaux néphrectomisés. Enfin il conteste la similitude que le professeur Bouchard a alléguée entre les phénomènes urémiques et les symptômes dus aux injections expérimentales d'urine.

M. E. Meyer (de Nancy) a cherché à serrer la question de plus près : il choisit un symptôme révélateur, critérium de l'urémie, la *dyspnée périodique*, et étudie ses variations en rapport avec celles qu'il détermine expérimentalement sur la secrétion interne du rein. Il constate que la néphrectomie double provoque ce symptôme ; que l'injection intra-péritonéale du suc rénal le fait disparaître, de même que l'injection de sang normal ou de sang veineux rénal. Enfin en injectant du sang de chien urémiqeu

(après néphrectomie double) à un chien normal, il n'observe pas ce phénomène respiratoire ; tandis qu'en injectant le même sang à un chien néphrectomisé, il détermine la dyspnée de Cheyne-Stokes, et accélère la mort.

A la suite de ces recherches fondamentales, d'autres auteurs abordèrent la question par l'étude expérimentale ou clinique du suc rénal. Au point de vue expérimental, Brown-Sequard, puis Roger avaient montré la forte toxicité des extraits rénaux ; depuis ce moment, nous trouvons les recherches de Moïs, qui a recherché la valeur de ce produit chez des lapins normaux et chez des lapins ayant subi la néphrectomie unilatérale : il constate que pour les uns comme pour les autres, ce produit n'a aucune action à faible dose, et qu'à haute dose il devient nuisible, déterminant de l'albuminurie avec hémoglobinurie. A. Mori aboutit aux mêmes résultats, mais il croit que les effets nocifs sont dus à la glycérine et non au suc rénal lui-même, dont elle était l'excipient. Au contraire, Tigerstedt et Bergmann viennent récemment d'extraire de la substance corticale du rein de lapin une substance qu'ils nomment *la rénine*, qui jouit de la propriété d'élever la tension sanguine grâce à une action locale vaso-constrictive sur les vaisseaux périphériques.

Le plus grand nombre d'essais a été pratiqué sur l'homme, dans un but thérapeutique. Gilbert et Carnot, basant leur opinion sur les observations publiées par MM. Dieulafoy, Teissier et Frankel, Picchini, Chiperowitch, Concetti, Bra, Bosc et Mairet, pensent qu'à la suite des résultats contradictoires observés par ces auteurs, le jugement doit être très réservé. En effet, certaines observations montrent que, après injections de suc rénal chez des Brightiques, l'état reste stationnaire ou même s'aggrave : telle l'observation récente de M. Layral (de St-Etienne). Dans d'autres, au contraire une véritable amélioration s'ensuit. Peut-être n'a-t-on pas suffisamment distingué les cas, les variétés de

néphrite, auxquels on avait affaire. Nous voulons toutefois reproduire ici les résultats obtenus par les médecins, qui ont étudié cette question d'une manière plus scientifique : M. Dieulafoy, le premier, a employé la néphrine chez un urémique ; il obtint le rétablissement de la diurèse et la cessation du coma ; mais après cette amélioration passagère, la mort survint. Teissier et Frankel ont également utilisé le suc rénal chez deux malades, l'une atteinte de néphrite interstitielle avec urémie, l'autre atteinte d'albuminurie prétuberculeuse. Les résultats obtenus furent les suivants : aucun changement dans la quantité des urines émises ; aucune modification de la densité du sang ; augmentation de la tension artérielle ; enfin et surtout élévation du taux de l'urée, des phosphates, et du coefficient urotoxique. Jacquet, qui a continué ces recherches sur d'autres malades, a observé les mêmes résultats. Bozzolo, également, a obtenu la diurèse et l'augmentation de l'excrétion d'urée.

Tels sont, au milieu de tous les faits publiés sur cette question, les plus importants que nous ayons cru devoir reproduire ici. Avec M. le Dr Albarran, que nous remercions vivement de nous avoir permis de rapporter ces expériences, nous avons entrepris quelques recherches sur ce sujet. Nous avons cherché à voir si la mort était également rapide après l'extirpation des reins, qui supprimait les fonctions rénales totalement, qu'après la double ligature uretérale, qui ne suspendait que la sécrétion externe. Ces expériences ont été faites sur le lapin par la voie lombaire, qui rend très facile l'opération et réduit au minimum la part du traumatisme.

Voici les expériences.

Expérience I.

11 *décembre* 1897. — Lapin A de 2300 gr., néphrectomie droite.
Lapin B de 2220 gr., ligature uretérale gauche.

16 *décembre* » Lapin A de 2300 gr., néphrectomie gauche.
Lapin B de 2100 gr., ligature uretérale droite.

20 *décembre* » Le lapin A, qui depuis deux jours restait immobile, pelotonné, meurt au milieu de convulsions ; à l'autopsie : ascite, congestion intestinale, pas d'autres lésions apparentes.

23 *décembre* 1897. — Le lapin B meurt : lésions d'hydronéphrose peu développées, ascite abondante.

En résumé : *néphrectomie double* : *mort en 4 jours*,
ligature uretérale double : *mort en 7 jours*.

Expérience II.

17 *mai* 1898. — Lapin A de 1930 gr., néphrectomie gauche.
Lapin B de 2660 gr., ligature uretérale gauche.

21 *mai* » Lapin A de 1988 gr., néphrectomie droite.
Lapin B de 2515 gr., ligature uretérale gauche.

23 *mai* » Le lapin A meurt ; à l'autopsie : congestion de tous les organes ; p. : 2010 gr.

26 *mai* » Le lapin B meurt : 2450 gr. A l'autopsie : abcès périnéphrétique et péritonite septique.

En résumé : *néphrectomie double* : *mort en 2 jours*,
ligature uretérale double : *mort en 5 jours*.

Les essais opothérapiques, que nous avons institués sur le lapin, n'ont donné aucun résultat ; nous ne les rapportons pas. Mais il ressort de ces expériences que les animaux néphrectomisés meurent en moyenne deux fois plus vite que les animaux ligaturés, du moins pour le lapin, et de l'ensemble de toutes ces expériences et de toutes ces observations, il semble ressortir très clairement que le rein possède, indépendamment de sa fonction d'émonction, d'autres fonctions, dont la nature nous est encore en grande partie inconnue, mais dont l'existence ne nous semble pas contestable. Provisoirement nous désignerons ces fonctions obscures sous le nom de fonction interne, par opposition à la fonction externe, qui préside à l'élimination urinaire. Ce terme nous paraît assez vague pour être à l'abri de toute critique visant l'ignorance où nous sommes de la nature et du processus exact de cette fonction.

Dissociation clinique et pathogénique de l'insuffisance rénale. — Nous sommes donc arrivés à ce point de pouvoir attribuer aux reins deux fonctions : une fonction externe, constituée par l'élimination urinaire, qui nous est connue actuellement dans presque toutes ses parties ; et une fonction interne, encore obscure aujourd'hui, mais dont l'existence ne nous paraît pas douteuse. Or il est naturel de penser qu'à l'état pathologique ces deux fonctions sont en souffrance ; mais elles le sont sans doute à des degrés inégaux, suivant la marche et la répartition des lésions. Ce sont là des points que des recherches ultérieures pourront sans doute préciser ; mais il nous semble que dès aujourd'hui on est en droit de poser sans imprudence certaines conclusions, un peu différentes des conceptions déjà connues. D'un côté, nous pensons que l'école du professeur Bouchard a trop négligé, à la suite des admirables travaux du maître, la part de ce qui ne relève pas de la fonction excrétrice du rein ; d'un autre côté, nous croyons tout à fait illégitime de proclamer avec Brown-Sequard que les manifestations urémiques sont dues entièrement à l'abolition d'une sécrétion interne des reins. Il nous semble que l'on a décrit sous le nom univoque d'urémie des phénomènes qui relèvent à la fois de l'un et de l'autre trouble fonctionnel ; nous croyons même que l'on peut dépasser cette assertion, et entrer dans la voie d'une dissociation des phénomènes dus à l'une ou à l'autre pathogénie. Notre étude nous permet d'esquisser les traits de cette dissociation, dont nous apercevons très bien les lacunes, que viendront sans doute combler les travaux de l'avenir. A notre sens, il convient dès maintenant de grouper, parmi les manifestations qui constituent l'urémie classique, le « Brightisme » du professeur Dieulafoy, celles qui proviennent de l'imperméabilité rénale, indépendamment des autres. Celles-ci résultent peut-être de l'insuffisance de ces fonctions encore obscures de l'épithélium rénal, dites de sécrétion interne. En tous

cas peut-on dissocier ainsi deux syndromes, dont l'association variable explique certes pour une part la multiplicité bien connue des formes cliniques de l'urémie.

1° *Syndrome de l'insuffisance excrétoire* ; *syndrome d'imperméabilité rénale.* — Pour nous reconnaître au milieu du complexus morbide si riche, si touffu de l'urémie, il convient de s'adresser aux cas simples, en quelque sorte schématiques. A notre sens, les cas, où l'imperméabilité rénale se trouve isolée, séparée de tout autre processus pathogénétique ne doivent pas être recherchés parmi les néphrites du mal de Bright, parmi les néphrites dites médicales ; ce sont au contraire les lésions rénales dites chirurgicales qui peuvent nous donner la clef du problème, et éclairer la symptomatologie des précédentes. Au point de vue clinique, comme au point de vue expérimental, l'anurie est l'expression la plus parfaite de l'abolition de la fonction urinaire ; les cas d'anurie par lithiase urinaire, où la cessation de l'élimination est due à un réflexe inhibiteur parti d'un calcul uretéral sur le rein opposé (Guyon, Albarran), sont pour ainsi dire la reproduction en pathologie humaine, des expériences où on ligature les deux uretères d'animaux. Là, l'excrétion urinaire est supprimée ; la fonction interne du rein est respectée. Or, qu'observe-t-on dans ces cas ? M. Merklen a insisté sur la longue durée de la période de tolérance, où l'on n'observe aucun symptôme, à laquelle succède une période d'intoxication dont les signes sont les suivants : la céphalée, des soubresauts des tendons ou des tressaillements musculaires, une certaine inquiétude morale, le myosis, tous symptômes qui font partie du cortège de l'urémie ; puis le malade tombe dans une sorte de somnolence, accompagnée rarement de délire ou de convulsions ; ou bien il est en proie à des phénomènes digestifs très accusés : hoquet, vomissements, quelquefois, mais rarement de la diarrhée ; enfin la température s'abaisse, la respiration s'embarrasse, devient entrecoupée, revêt

quelquefois le rythme de Cheyne-Stokes, et la mort survient après une durée variable de 5 à 15 jours. Tels sont les phénomènes qu'à coup sûr l'on ne peut imputer qu'à l'abolition de la fonction excrétrice du rein ; disons de suite que le fait frappant est l'absence d'œdèmes qui est constante. Mais on pourra objecter à l'assimilation que nous voudrions faire de ces cas avec ceux de néphrites, que l'anurie calculeuse se déclare brusquement, tandis que le processus d'imperméabilité des néphrites se développe lentement, progressivement.

Nous choisirons donc encore un autre groupe de faits, qui ne viendra d'ailleurs que confirmer le premier ; nous nous adresserons aux pyélo-néphrites des urinaires. Nous savons, par les recherches dont nous avons déjà parlé tant dans ce travail que dans une autre publication, que la perméabilité rénale est extrêmement diminuée dans ces cas ; nous devons donc y trouver des symptômes relevant de cette imperméabilité rénale. Déjà M. le professeur Guyon, dans ses remarquables leçons, a insisté sur la part qui revenait à l'intoxication opposée à celle de l'infection dans les accidents de l'empoisonnement urineux, et la description magistrale, qu'il en a tracée, nous aidera dans notre tâche : M. Guyon a montré que les urinaires pouvaient présenter de la céphalée, des accidents dyspnéiques, et des troubles digestifs, imputables à l'intoxication. Les accidents nerveux comportent, en dehors de la céphalée, la somnolence, qui peut aller parfois jusqu'au coma ; on n'observe en général pas de convulsions ni de délire et jamais de paralysie. Les troubles dyspnéiques, indépendamment d'une lésion matérielle des poumons, sont rares : ils revêtent alors les caractères de la respiration de Cheyne-Stokes. Mais c'est surtout sur les phénomènes digestifs que M. Guyon a insisté ; il en a montré toute l'importance et la fréquence au cours de ces accidents ; ils sont constitués par la rougeur et la sécheresse de la muqueuse buccale, imprimant à la langue un aspect

tout spécial (langue de perroquet), les vomissements et la diarrhée. Ces troubles digestifs sont encore peu accentués au début, comme le remarque M. Albarran ; c'est plus tard, lorsque l'intoxication est encore accrue du fait des complications d'infection, qu'ils revêtent leur aspect sévère ; ils contribuent alors à mener les malades à un état de cachexie tout spécial, caractérisé surtout par « l'amaigrissement et le jaunissement ». Nous avons observé la plupart de ces symptômes sur un de nos cas de néphrites d'urinaires (observation XIX) ; le malade, auquel elle se rapporte, était arrivé au terme de son affection, et l'imperméabilité rénale confinait à l'anurie complète : avant que cette anurie apparaisse, on avait déjà remarqué la langue sèche avec dysphagie buccale, le myosis, la perte d'appétit, la prostration ; puis, à mesure que les urines diminuèrent, on nota les vomissements, les bourdonnements d'oreille, la respiration de Cheyne-Stokes, et la mort survint dans un état voisin du coma.

Comme on le voit, tous ces symptômes font partie du cadre de l'urémie ; toutefois, dans leur ensemble, ils sont loin de reproduire le tableau clinique de l'urémie médicale, ils impriment aux malades une physionomie toute différente de celle des urémiques brightiques ; et c'est ce qu'avaient remarqué, en s'en demandant la raison, bien des auteurs. A notre sens, ce contraste est dû à ce que, chez les urinaires, l'intoxication par rétention se rencontre isolée de tout autre processus ; ici, à part l'infection, l'imperméabilité rénale est seule à déterminer des accidents ; elle domine la scène. En outre, la pyélo-néphrite des urinaires est une affection locale ; elle n'est pas, dès son origine, la conséquence d'une infection ou d'une intoxication générale, qui porte en même temps ses effets sur les autres organes ; ce n'est que secondairement qu'elle peut retentir sur l'organisme, précisément par l'imperméabilité rénale qu'elle provoque. Au contraire, chez les urémiques brightiques, l'auto-intoxication par rétention se

mêle à des troubles imputables à la déviation de la fonction interne du rein, et sans doute aussi des altérations fonctionnelles d'autres organes, les néphrites chroniques s'accompagnant, tant par leurs causes mêmes que par leurs effets, de modifications parallèles, contemporaines, de tout l'organisme. Donc, c'est chez les urinaires que nous pouvons trouver le type du syndrome d'imperméabilité, et c'est celui que nous venons de décrire. Les autres manifestations de l'urémie relèvent d'autres causes.

Aussi bien les symptômes que nous venons de reconnaître comme indices de l'imperméabilité rénale, avaient toujours paru être plus fréquents dans les néphrites interstitielles que dans les néphrites parenchymateuses. Or nous savons que c'est dans les premières que les reins sont imperméables.

M. Rendu avait noté que les formes cérébrales avec convulsions se rencontrent surtout au cours des néphrites aiguës ; comme nous n'avons pas étudié ces dernières, nous n'avons rien à dire de ces phénomènes, que nous n'avons du reste jamais observés dans nos néphrites chroniques. Le coma, au contraire, se voit, d'après tous les auteurs, dans la néphrite interstitielle. Parmi les formes dyspnéiques, M Rendu avait montré que l'attaque subite d'orthopnée se rencontre surtout dans la néphrite parenchymateuse (nous la retrouverons à ce moment avec l'étude de l'œdème) ; tandis que la respiration de Cheyne-Stokes était propre à la néphrite interstitielle ; ce fait est d'ailleurs admis sans conteste par tous les auteurs (1). Enfin, d'après M. Rendu, l'urémie intestinale s'est presque exclusivement trouvée dans la néphrite interstitielle. Comme on le voit, nous trouvons dans l'étude des faits médicaux la confirmation de ce que nous ont appris les faits d'ordre chirurgical.

(1) Dans ces derniers temps, MM. Merklen et Rabé ont appelé l'attention sur la pathogénie de ce symptôme, qu'ils rattachent plutôt à des troubles circulatoires cérébraux qu'à l'intoxication bulbaire.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que l'imperméabilité rénale est le point de départ d'autres troubles fonctionnels, qui sont en quelque sorte la traduction de l'effort produit par l'organisme pour lutter contre elle ; nous avons vu que l'expression de cet effort compensateur constituait deux symptômes de la néphrite interstitielle, la polyurie et l'hypertension cardio-vasculaire. Alors que les symptômes précédemment étudiés sont d'ordre toxique, ceux-ci sont d'ordre mécanique. La polyurie est également un symptôme caractéristique des néphrites chirurgicales, claire, lorsqu'il n'existe pas d'infection surajoutée ; trouble, lorsqu'au contraire cette infection existe. L'hypertension vasculaire et ses corollaires, hypertrophie cardiaque et bruit de galop, se rencontrent également chez les urinaires, moins souvent à la vérité que chez les brightiques ; cela tient sans doute à ce que chez ces derniers (et nous entendons par ce terme, il est inutile d'y revenir, les sujets atteints de néphrites chroniques médicales), les lésions concomitantes du cœur et des vaisseaux préparent et affaiblissent le terrain, où séviront les effets de l'imperméabilité rénale. Donc le syndrome d'imperméabilité se retrouve en son entier dans les néphrites interstitielles médicales et dans les néphrites des urinaires. Et il est l'origine d'un syndrome cardio-vasculaire qui vient compléter la symptomatologie des néphrites interstitielles : c'est ici qu'il convient de ranger les petits accidents, rassemblés par le professeur Dieulafoy sous le nom de petits accidents du Brightisme : le doigt mort, la cryesthésie, les fourmillements, le signe de la temporale, les épistaxis, conséquences des troubles circulatoires apportés par l'hypertension artérielle. Mais nous devons revenir une dernière fois sur les dangers, que comportent les manifestations compensatrices de ce syndrome ; elles peuvent elles-mêmes devenir la source de nouveaux accidents. Nous avons vu qu'à un moment donné, le myocarde n'est plus à la hauteur de sa tâche ; et là comme dans

toutes les circonstances où il a à lutter contre un obstacle (scléroses pulmonaires, phtisie fibreuse, affections cardio-valvulaires), il finit par céder : à l'hypertension succède une phase d'hypotension avec œdème ; il se produit de l'asystolie, au sens large du mot. Du fait de cette défaite cardio-vasculaire, l'excrétion urinaire diminue ; l'oligurie vient compléter l'imperméabilité rénale d'où une recrudescence de l'auto-intoxication par rétention ; et ainsi meurt le malade dans un état qui participe à la fois de l'asystolie et de l'urémie, répercutant l'une sur l'autre. Nous avons cité plusieurs observations de ce genre.

En résumé, le *syndrome d'imperméabilité* comprend une série d'accidents toxiques, et des manifestations mécaniques (syndrome cardio-vasculaire) qui peuvent devenir elles mêmes l'origine d'accidents graves. Tels sont les deux premiers groupes de symptômes, qu'il faut distraire de l'urémie sous le chef de l'*insuffisance de la fonction externe du rein.*

2° *Symptômes indépendants de ce trouble fonctionnel. — Syndrome supposé lié à l'insuffisance des fonctions internes du rein.*— Deux symptômes, à juste titre considérés comme primordiaux dans la séméiotique des néphrites, sont l'albuminurie et l'œdème ; ils n'ont pas généralement été rangés parmi les phénomènes urémiques. A coup sûr nous semblent-ils devoir être écartés du cadre de l'insuffisance de la fonction excrémentitielle du rein.

L'albuminurie a donné lieu à une foule d'hypothèses, que nous ne voulons pas rappeler ici ; elles sont bien connues, et n'ont d'ailleurs pu être démontrées. Mais il nous paraît important d'insister sur ce fait, mis en lumière par le professeur Dieulafoy, qu'elle est minime, rare, ou absente au cours de la néphrite interstitielle ; c'est également ce que nous avons constaté, en dehors des périodes d'hypotension cardio-vasculaire, où elle est alors d'origine mécanique, circulatoire, analogue à celle des cardiopathies. L'albuminurie est, au contraire, le symptôme fonda-

mental de la néphrite parenchymateuse, surtout à la période où celle-ci ne s'accompagne pas d'imperméabilité rénale. Il nous paraît vraisemblable qu'elle est due alors à des altérations de la crase sanguine (Semmola), liées peut-être à des viciations des fonctions mal connues de l'épithélium rénal, dont nous avons parlé.

L'œdème ne s'observe ni dans les néphrites des urinaires ni dans les néphrites interstitielles médicales, exception faite des circonstances où il relève de l'insuffisance cardio-vasculaire ; nous avons précisé ces conditions dans le chapitre précédent. L'œdème est absent du syndrome d'imperméabilité : les faits d'anurie chirurgicale en témoignent suffisamment. Il appartient en propre à la période des néphrites parenchymateuses, où les fonctions excrétrices rénales sont conservées ; il tend même à diminuer avec le moment où celles-ci commencent à être altérées.

L'œdème brightique et son corollaire, l'hydropisie, sont peut-être dus à l'insuffisance des fonctions internes du rein, par un mécanisme, dont, il faut l'avouer, nous ignorons tout. Mais les conditions que nous avons précisées, où l'on observe ces phénomènes, autant que l'insuffisance des explications qui en ont été données jusqu'aujourd'hui, rendent cette hypothèse vraisemblable et légitime. On a jusqu'ici proposé bien des théories de l'œdème brightique. Grainger-Stewart, puis Bartels lui avaient attribué une cause unique, l'hydrémie, due à l'insuffisance de l'excrétion de l'eau urinaire, encore accentuée par la désalbuminémie. Rendu, Lécorché et Talamon ont également insisté sur la corrélation de ces trois phénomènes que l'on rencontre également chez les cardiaques et chez les brightiques : oligurie, hydrémie, œdème. Cette explication, séduisante au premier abord, ne résiste pas à l'analyse : Cohnheim et Lichtheim ont déterminé l'hydrémie chez des chiens sans provoquer d'œdème ; d'autre part l'anurie ne s'est accompagnée d'œdème que dans des cas tout à fait exceptionnels, qu'il faudrait sans doute reviser. Ces faits ont amené beaucoup

de médecins à repousser les idées défendues par Bartels. « Je ne sais pas comment se produit l'œdème dans l'albuminurie, dit le professeur Bouchard, mais l'hypothèse de Bartels me paraît inadmissible » (*Auto-Intox.*, p. 111).

Dans ces derniers temps on a invoqué l'influence de la tension osmotique : d'après Théaulon, la lymphe et le sang sont en rapports tels que si la concentration moléculaire de la lymphe augmente ou que si celle du sang diminue, l'équilibre osmotique sera rompu : le dissolvant sera entraîné vers la solution la plus concentrée ; c'est-à-dire que le plasma sanguin se portera vers la lymphe des espaces intertissulaires ; cette migration humorale sera encore favorisée par les modifications de la perméabilité des septa interposés. Mais cette théorie est en contradiction avec des faits bien établis : la tension osmotique de la lymphe à l'état normal, n'est pas inférieure à celle du sang (Hamburger, Fano, Bottazzi) ; nous ferons en outre remarquer que l'hypertonicité de la lymphe n'a pas été montrée, et que son existence nous paraît peu probable au cours des néphrites parenchymateuses, puisque celles-ci ne comportent pas de rétention intra-organique ; Théaulon n'a pas plus démontré l'hypotonicité du sang, et la plupart des chiffres donnés par les auteurs Koranyi, Bousquet, sont plutôt en faveur du fait contraire ; ils ont plutôt constaté l'hypertonicité du sang chez les brightiques ; il est vrai que celle-ci s'est montrée sujette à variations, et que ces auteurs n'ont pas assez recherché le parallélisme possible de ces variations et des deux grandes variétés de néphrites brightiques. Enfin Carrion et Hallion ont expérimentalement démontré que les lois de l'osmose ne suffisent pas à expliquer la production de l'œdème. Devant ces incertitudes, et étant donné les conditions où l'œdème apparaît dans les néphrites parenchymateuses, c'est-à-dire dans les circonstances où l'épithélium rénal est le plus frappé, nous nous croyons autorisé à rattacher l'anasarque à des troubles, d'ailleurs inconnus en

leur mécanisme, des fonctions obscures de l'épithélium rénal.

Il est évident que nous ne pouvons apporter d'appui expérimental à cette hypothèse, qui rattache les symptômes primordiaux de la néphrite parenchymateuse à des troubles des fonctions internes du rein. Le mécanisme de ces fonctions n'ayant pu être encore élucidé par l'expérience à l'état normal, nous ne pouvons en rechercher les modifications pathologiques par des procédés expérimentaux. Cette hypothèse nous semble tirer surtout sa force de la clinique : elle est compatible avec les circonstances anatomo-cliniques où apparaissent les symptômes ; ceux-ci ne peuvent être expliqués par l'imperméabilité rénale qui n'existe pas lorsqu'ils se présentent ; enfin toutes les hypothèses, qui ont été antérieurement proposées pour en expliquer la pathogénie, se sont montrées insuffisantes.

Nous avons pu retrouver les symptômes liés aux troubles de la fonction excrétrice du rein, signes dus aux troubles mécaniques, circulatoires, et signes toxiques dus au défaut d'émonction ; restent d'une part l'œdème et l'albuminurie, qui n'appartiennent ni aux uns, ni aux autres, d'autre part les fonctions internes rénales, qui nécessairement doivent avoir leur part dans les troubles fonctionnels apportés par les altérations du parenchyme. Il nous semble donc légitime de rattacher ces symptômes aux troubles de ces fonctions, par une conception dont nous ne nous dissimulons pas le caractère hypothétique.

Quoi qu'il en soit, l'œdème, une fois installé, peut devenir la source d'accidents multiples et d'ordres divers ; il est probable qu'il ne se contente pas d'envahir le tissu conjonctif du derme ou les cavités séreuses. Il doit, dans certains cas, atteindre les espaces interstitiels viscéraux : ainsi s'expliquent sans doute les observations d'œdème cérébral avec urémie, dont Traube avait voulu à tort généraliser la pathogénie. Ainsi l'œdème cause-t-il peut-être des désordres dans toute l'économie : on peut suppo-

ser qu'il est l'origine de l'œdème pulmonaire aigu, qui constitue certaines des attaques subites d'orthopnée, rangées dans le cadre de l'urémie, et dont M. Rendu avait signalé la plus grande fréquence au cours de la néphrite parenchymateuse ; l'hypothèse est permise de lui rattacher l'œdème intestinal, dont Bartels a vu les relations avec la diarrhée, que l'on observe au cours des néphrites parenchymateuses, et qu'il ne faut pas confondre avec la diarrhée, que l'on observe dans la néphrite interstitielle, à titre de symptôme dit urémique : là elle relève sans doute d'une tout autre pathogénie, élucidée par les expériences de Cl. Bernard et Barreswill : émonction intestinale compensatrice de l'imperméabilité rénale. Ce ne sont là que des hypothèses, nous l'avouons ; et il est possible que les troubles des fonctions internes tiennent plus directement sous leur dépendance certains phénomènes morbides des néphrites parenchymateuses ; mais il est intéressant de noter que l'œdème pourrait suffire à les expliquer presque tous.

Ainsi se retrouvent bien des symptômes à la fois dans l'un et dans l'autre syndrome ; aussi étaient-ils confondus sous le terme univoque d'urémie. Il convient de les séparer; des causes différentes peuvent produire des effets identiques, et c'est ainsi qu'on peut voir le même symptôme relever dans chaque groupe d'une pathogénie distincte. Parmi les accidents urémiques, il en est certains dont la coexistence plus fréquente avec telle ou telle forme de néphrite avait été remarquée par tous les auteurs ; il en est d'autres, que l'on décrivait indistinctement dans toutes les formes. Cette conception nous semble inexacte : Il convient de dissocier les fonctions du rein aussi bien à l'état pathologique qu'à l'état normal : on peut ranger les symptômes en groupements qui répondent à cette dissociation. Ainsi avons-nous séparé le syndrome toxique et le syndrome mécanique qui dépendent de l'imperméabilité rénale ; et un syndrome, que nous supposons lié

à l'insuffisance des fonctions internes du rein. Le syndrome d'imperméabilité se rencontre dans les néphrites interstitielles ; le syndrome d'insuffisance de la fonction interne dans les néphrites parenchymateuses, auxquelles à un moment donné de leur évolution vient se surajouter le précédent.

De l'insuffisance rénale. — La réunion des troubles imputables à l'insuffisance de la fonction externe et à l'insuffisance des fonctions internes constitue l'insuffisance rénale. Celle-ci s'observe à une période des néphrites, où, par suite de la généralisation et de l'état avancé des lésions, toutes les fonctions rénales sont altérées ou détruites ; mais on observe toujours, selon la variété des néphrites, néphrite parenchymateuse ou néphrite interstitielle, la prépondérance de l'un ou de l'autre syndrome.

A la vérité, il vient encore se surajouter à ce moment bien des accidents, qui relèvent sans doute de pathogénies différentes de l'insuffisance rénale ; c'est alors qu'on peut observer des infections secondaires, dont l'invasion est favorisée par les altérations d'origine rénale, et surtout des insuffisances fonctionnelles d'autres organes : du cœur, des poumons, et en particulier du foie, dont l'étude serait entièrement à reprendre à ce point de vue. Nous ne pouvons ici développer ces idées ; mais nous tenons à dire dès maintenant que tous les cas d'urémie, où nous avons recherché la présence de l'urobilinurie, ont témoigné, par ce phénomène, de l'existence probable de l'insuffisance hépatique : ainsi les observations V, VII, VIII, IX, XIII, XIV, XVI. Les néphrites arrivées à une période avancée de leur évolution, ou les néphrites des artérioscléreux sont cause ou s'accompagnent d'altérations de la cellule hépatique, qui provoquent sans doute l'urobilinurie. Par contre, nous avons noté l'absence d'urobilinurie chez des individus, atteints de néphrites chirurgicales, ou de scléroses rénales locales, telles que celles du saturnisme ou de la goutte (observations X, XI, XVII, XVIII), qui ne présentaient aucune manifestation urémique,

malgré l'existence de l'imperméabilité rénale. Les observations I, II, III, VI, qui concernent des néphrites parenchymateuses récentes sans imperméabilité rénale accusée, ne s'accompagnaient pas non plus d'urobilinurie, ni d'ailleurs de phénomènes urémiques.

En un mot, nous pensons que l'on a décrit sous le terme d'urémie bien des troubles morbides, imputables à des pathogénies diverses ; on a eu quelquefois cette tendance à faire de l'urémie le *caput mortuum* où venaient se confondre tous les accidents terminaux et même initiaux des brightiques ; M. Bouchard a bien montré l'illégitimité de cet excès, en limitant le cadre de l'urémie. A notre sens, les manifestations cliniques, qui y rentrent, obéissent à plusieurs mécanismes ; elles traduisent l'insuffisance fonctionnelle non seulement du rein, mais encore d'autres organes, et en particulier du foie, qui est l'aboutissant de toutes les néphrites. Quant à l'insuffisance du rein, elle comprend l'insuffisance de sa fonction d'émonction, et l'insuffisance de ses fonctions internes. Pour toutes ces raisons, et pour toutes les discussions tant pathogéniques que cliniques, qui ont obscurci le terme d'urémie, il nous semblerait préférable de l'abandonner, et, réserve faite des phénomènes qui dépendent de l'insuffisance fonctionnelle d'autres organes que le rein, de lui substituer le terme d'insuffisance rénale, comprenant elle-même deux syndromes à pathogénie distincte : le syndrome d'imperméabilité, dû à l'insuffisance de la fonction externe, et le syndrome de l'insuffisance des fonctions internes, dont l'avenir précisera encore mieux les traits et le mécanisme.

CHAPITRE III

Conséquences pratiques.

Sommaire. — Du diagnostic des néphrites chroniques ; procédés de diagnostic et diagnostic différentiel. — Pronostic des néphrites chroniques : l'état de la perméabilité rénale n'est pas seul à en établir les données. — Thérapeutique des néphrites chroniques ; thérapeutique pathogénique différente selon la forme clinique et le trouble fonctionnel à combattre : médication dépurative et médication opothérapique opposées au syndrome d'imperméabilité et au syndrome d'insuffisance des fonctions internes.

Les recherches, que nous venons d'exposer longuement, n'ont pas qu'un intérêt spéculatif : nous voudrions, avant de terminer, montrer brièvement qu'elles sont dès maintenant susceptibles d'applications cliniques.

Elles nous ont fourni des renseignements sur la valeur séméiologique des modes d'investigation de la perméabilité rénale, puisqu'en les employant simultanément nous avons pu les contrôler les uns par les autres. Nous ne reviendrons pas sur les raisons, qui nous font préférer la recherche de la toxicité urinaire et le procédé d'Achard et Castaigne aux autres procédés ; ces raisons ont été développées à la fin de la seconde partie.

Ces méthodes apportent des données, qui doivent être interprétées un peu différemment de ce que l'on a dit jusqu'ici ; elles ne donnent pas d'indication sur les altérations du parenchyme rénal, mais sur le trouble fonctionnel, dont il est le siège ; c'est ce qu'ont déjà montré Achard et Castaigne. Mais comme elles ne renseignent que sur un seul des troubles fonctionnels variés,

que le rein est susceptible de subir, elles ne peuvent servir à établir le pronostic des néphropathies : elles peuvent tout au plus indiquer que le rein est perméable ou non ; elles ne peuvent ni démontrer la non-existence d'une affection rénale, ni en désigner la variété, ni en fournir le pronostic. Il convient de recourir surtout à la clinique pour poser le diagnostic ; l'évolution des symptômes dira suffisamment si l'on est en présence d'une néphrite parenchymateuse ou d'une néphrite interstitielle ; et il nous paraît indispensable de formuler ce diagnostic différentiel, et de ne pas se contenter de l'étiquette « Mal de Bright », puisqu'à notre sens ce sont là deux néphrites ou néphropathies chroniques différentes par tous leurs caractères. Cette différenciation est importante, car elle impose au médecin des prévisions différentes au point de vue de l'évolution de chaque affection.

La diminution de la perméabilité rénale est encore reconnaissable par les seules ressources de la clinique, dont les indications sont au moins aussi sûres que celles des procédés expérimentaux. Nous avons en effet montré qu'un certain nombre de symptômes relevaient immédiatement de l'imperméabilité rénale. Lorsque ces symptômes se présenteront, on pourra affirmer l'existence de ce trouble fonctionnel. Les symptômes toxiques sont quelquefois difficiles à déceler, et souvent sujets à discussion ; mais les symptômes mécaniques sont aisés à reconnaître : le bruit de galop nous a paru retarder sur l'hypertension artérielle mesurée au sphygmomanomètre. Et l'hypertension artérielle n'est pas toujours établie, que déjà la polyurie existe. La multiplicité des facteurs de production de ce phénomène explique sa précoce apparition : en effet il nous a paru en général le premier en date du cortège symptomatique de l'imperméabilité rénale. C'est ce qu'on voit surtout dans la période intermédiaire aux deux stades de la néphrite parenchymateuse.

Ce n'est qu'après avoir précisé le diagnostic clinique de la né-

phrite chronique observée qu'on en pourra formuler le pronostic. Celui-ci ne saurait en effet se baser uniquement sur l'état de la perméabilité rénale. Nous savons maintenant que bien des phénomènes, et des plus graves, se produisent indépendamment de l'imperméabilité rénale. L'insuffisance rénale comporte d'autres accidents que les accidents imputables à l'imperméabilité rénale. Il en résulte que si l'épreuve du bleu ou la recherche de la toxicité urinaire indique une bonne élimination, il ne faudra pas en conclure nécessairement à un pronostic favorable. De même, il serait erronée de croire que les reins sont nécessairement perméables, lorsque le sujet ne présente pas de grands phénomènes urémiques ; ainsi en est-il des malades atteints de pyélo-néphrite dite chirurgicale ; ils deviennent rarement urémiques, au sens propre du mot, cependant leurs reins sont peu perméables. Le pronostic des néphrites chroniques doit donc tenir compte non seulement des troubles de la perméabilité rénale, mais encore des troubles dyscrasiques, liés à des causes multiples : l'insuffisance des fonctions obscures de l'épithélium rénal, et l'insuffisance des organes, atteints secondairement ou parallèlement au rein, dyscrasie primitive et dyscrasie secondaire venant s'ajouter à celle qu'engendre l'imperméabilité, et aux troubles mécaniques de la circulation qu'elle détermine également. Enfin les troubles mécaniques et dyscrasiques complexes viennent encore souvent se compliquer d'infections. C'est de ces éléments si variés que doit s'inspirer spécialement le pronostic des néphrites chroniques.

Enfin la notion de la perméabilité de certains reins brightiques comporte la conséquence qu'on pourra employer chez les individus qui en sont porteurs, certains médicaments, pour lesquels on avait fait une contre-indication du danger que pouvait présenter leur défaut d'élimination : ainsi pour l'opium. Ce n'est que dans les néphrites interstitielles qu'il faudra se souvenir de ces dangers ;

au contraire, ils nous paraissent illusoires au cours des néphrites parenchymateuses, tant du moins qu'elles ne s'accompagnent pas de diminution de la perméabilité rénale.

De même l'emploi du mercure au début des néphrites syphilitiques, qui présentent des reins hyperperméables (Obs. I), nous paraît dénué de tout inconvénient, et comporter au contraire des avantages. De fait, chez ce malade, la recherche de l'élimination du mercure par la pile de Smitson, a donné un résultat positif.

Enfin le traitement des néphrites chroniques pourra sans doute bénéficier de ces recherches ; jusqu'à présent on n'a pas assez distingué dans la thérapeutique de chacune des deux affections, qui constituent le mal de Bright. Toute cette thérapeutique a visé un but déterminé : lutter contre l'intoxication, que provoque l'imperméabilité rénale. Or ces moyens thérapeutiques, pour l'énumération desquels nous ne pouvons que renvoyer aux belles pages que leur a consacrées le professeur Bouchard, il convient sans doute de les réserver surtout pour les néphrites qui présentent le syndrome d'imperméabilité. Au contraire, il conviendra de reprendre l'étude du traitement opothérapique en s'adressant exclusivement aux malades qui présentent le syndrome d'insuffisance des fonctions internes ; il faudra choisir les individus au début de leur affection, alors qu'elle n'est pas encore compliquée des autres insuffisances fonctionnelles, que nous avons essayé de démêler. Peut-être alors obtiendra-t-on des résultats plus constants que ceux qu'ont rapportés les auteurs, qui ne se sont pas placés dans ces conditions favorables, sinon nécessaires.

De même, l'usage de la cantharide qui a donné lieu à tant de discussions il y a quelques années, ne doit peut-être pas être entièrement repoussé, si l'on en limite l'emploi aux cas, qu'avait déjà bien définis M. Lancereaux, c'est-à-dire aux cas de néphrite parenchymateuse. Nous n'insistons pas sur ces faits, auxquels nous n'ap-

portons aucune contribution personnelle ; mais nous avons voulu indiquer que de ces nouvelles conceptions physio-pathologiques des néphrites chroniques devaient découler de nouveaux modes thérapeutiques.

CONCLUSIONS

La conception d'ensemble qui se dégage de ce travail peut être formulée dans les propositions suivantes :

Les fonctions rénales ne sont pas uniformément troublées dans toutes les néphrites chroniques. Il est des néphrites, au cours desquelles le rein reste perméable ou offre même une perméabilité exagérée ; il en est d'autres, où la perméabilité du rein est diminuée.

Cette notion de physiologie pathologique vient s'adapter aux faits cliniques, et fournir une justification de la classification édifiée par les successeurs de Bright. En effet, dans la néphrite dite parenchymateuse et dans la néphrite dite interstitielle les fonctions rénales sont différemment troublées. Il convient de n'attribuer à ces termes qu'un sens clinique : ils correspondent à deux évolutions cliniques très différentes et cette évolution, que n'avait pu faire comprendre l'anatomie pathologique, la physiologie pathologique tend précisément à l'expliquer.

La néphrite interstitielle offre une évolution lente, caractérisée par un certain nombre de symptômes qui sont sous la dépendance directe ou indirecte du trouble de la fonction d'excrétion du rein : en effet, dans la néphrite interstitielle la perméabilité rénale est *d'emblée* diminuée. On observe ce phénomène dans la néphrite saturnine, dans la néphrite goutteuse, dans la néphrite

de l'angio-sclérose ; on l'observe encore dans la pyélo-néphrite des urinaires.

De la diminution de la perméabilité rénale résultent deux ordres de phénomènes : 1° des phénomènes d'intoxication par rétention des poisons non éliminés ; 2° des phénomènes mécaniques ; ce sont : *a*) l'hypertension cardio-artérielle. Cette hypertension cardio-artérielle se traduit en clinique par le bruit de galop et les modifications du pouls ; *b*) l'hypertrophie compensatrice histologique du rein. Celle-ci, jointe à l'hypertension artérielle, ainsi qu'aux conditions humorales créées par l'imperméabilité rénale, détermine la polyurie ; ce symptôme fondamental de la néphrite interstitielle tire donc son origine de certaines conséquences de l'imperméabilité rénale ; et en même temps lutte contre elles et en évite les effets toxiques : en effet la polyurie tend à rétablir le taux normal de l'élimination des substances excrémentitielles et toxiques.

Mais l'évolution de la néphrite interstitielle est traversée par des phases d'hypotension cardio-artérielle, comparables à ce qu'est l'asystolie aux périodes de compensation des cardiopathies ; il en résulte : 1° de l'oligurie, avec par conséquent augmentation de l'intoxication par rétention ; 2° d'autres modifications de la symptomatologie, albuminurie plus abondante, œdème, dont la pathogénie paraît la même que dans les cardiopathies, et dont l'apparition peut prêter à confusion, en venant troubler le tableau symptomatique schématique de la néphrite interstitielle qui ne représente en réalité qu'un des aspects de cette affection.

La néphrite parenchymateuse présente une évolution moins lente et une symptomatologie plus chargée à l'origine ; celle-ci est dominée par la présence de l'œdème et de l'albuminurie, et

à cette période la perméabilité rénale est normale ou même exagérée. Puis, lorsque la maladie dure un certain temps, la perméabilité rénale diminue ; il en résulte qu'au tableau clinique précédent viennent se substituer ou se surajouter les phénomènes que nous avons vu, dans la néphrite interstitielle, dépendre immédiatement ou indirectement de l'imperméabilité rénale. Cette deuxième période de la maladie répond à ce que les auteurs anglais avaient désigné sous le nom de période de « l'atrophie secondaire ».

Du fait que la fonction rénale est ainsi différemment troublée dans les différentes néphrites, il découle que la pathogénie des phénomènes urémiques est plus complexe qu'on ne l'a dit jusqu'ici. On ne peut établir d'équation entre les termes d'imperméabilité rénale et « urémie », celle-ci pouvant exister sans imperméabilité rénale, et réciproquement l'imperméabilité rénale ne s'accompagnant pas nécessairement d'urémie. On ne devrait garder au compte de l'auto-intoxication par rétention qu'une série de phénomènes que nous avons dégagés et réunis sous le nom de syndrome d'imperméabilité. On l'observe dans toutes les néphrites à rein imperméable, et il apparaît dans toute sa pureté dans les néphrites des urinaires, qui sont des affections locales, dont le cortège symptomatique n'est pas compliqué des symptômes nés des altérations généralisées de l'organisme, ainsi qu'on le voit dans les néphropathies du mal de Bright.

A ce syndrome nous opposons un syndrome que nous supposons lié à l'insuffisance des fonctions internes du rein, dont l'existence, sinon le mécanisme, semble bien démontrée aujourd'hui. Ce syndrome est difficile à établir à l'heure actuelle ; mais nous pensons qu'on y peut déjà ranger l'œdème et l'albuminurie et

nous avons montré que l'œdème peut suffire à expliquer bien des manifestations de la néphrite parenchymateuse.

La réunion de ces deux syndromes constitue l'insuffisance rénale ; mais celle-ci n'est pas seule à provoquer ce qu'on a appelé jusqu'ici l'urémie ; elle se joint à l'insuffisance fonctionnelle d'autres organes, tels que le cœur, les poumons et le foie, touchés secondairement, parallèlement ou synergiquement par la maladie ; c'est ce qu'on voit surtout dans l'angiosclérose, où la perméabilité rénale est moins atteinte que dans les autres variétés étiologiques de la néphrite interstitielle, mais où tous les organes sont atteints à des degrés divers.

Les notions pratiques qui résultent de notre travail sont les suivantes :

Au point de vue diagnostic on ne peut actuellement étudier les modalités pathologiques des fonctions internes du rein ; mais on peut déterminer les viciations de sa fonction externe. Chaque corps ayant un coefficient de passage propre à travers le filtre rénal, il conviendrait d'employer simultanément, comme nous l'avons fait, tous les modes d'investigation de la fonction excrétrice du rein. Mais les différences entre ces coefficients n'étant pas si fortes qu'il n'y ait un certain parallélisme dans l'élimination des différents corps (comme nous l'a montré notre méthode), on peut dans la pratique se contenter d'employer un seul de ces procédés : les deux, dont la valeur séméiologique est la plus certaine, sont l'épreuve du bleu de méthylène, et la recherche de la toxicité urinaire. La toxicité du sérum qui n'est pas en rapport proportionnel avec la toxicité urinaire, ne donne pas de renseignements exacts sur l'état fonctionnel des reins ni sur l'état hu-

moral de l'organisme ; enfin, l'élimination urinaire dépendant en partie de cet état humoral, l'analyse chimique de l'urine ne donne que des résultats incomplets.

Le pronostic des néphrites chroniques ne doit pas être uniquement tiré de l'état de la perméabilité rénale.

Au point de vue thérapeutique, il conviendra sans doute de distinguer entre les néphrites : a) la contre-indication des médicaments toxiques apparaîtra moins formelle pour les néphrites à rein perméable ; b) dans la cure même des différentes néphrites, il y aura lieu d'instituer des traitements différents : les médications destinées à lutter contre l'intoxication ne devant être employées qu'en présence du syndrome d'imperméabilité ; les moyens opothérapiques paraissant devoir être surtout utilisés dans les cas où le syndrome d'insuffisance des fonctions internes se trouvera isolé.

OBSERVATIONS

Obs. I. — *Néphrite parenchymateuse dans sa première période, d'origine syphilitique.* — Le nommé J... L..., âgé de 21 ans, entre le 8 décembre 1898 dans le service de M. le Dr Gaucher, à l'hôpital St-Antoine, salle Magendie, nº 32. C'est un grand garçon bien bâti, bien qu'amaigri, et dont la pâleur en même temps que le gonflement des jambes et du ventre nous frappe immédiatement. Son enfance s'est passée sans maladie : il n'a subi que la rougeole, et très bénigne, à l'âge de 4 ou 5 ans ; depuis, sa santé a toujours été excellente, malgré les excès de toutes sortes, boissons et autres, auxquels il s'est copieusement livré, selon son propre aveu, à partir de l'âge de 17 ans : en juillet dernier, il pesait encore 94 kilogs ; et au milieu de son existence désordonnée, il n'avait encore contracté que la blennorrhagie, il y a 2 ans 1/2.

En novembre 1897, il est atteint d'un chancre syphilitique à la verge. Soigné à l'hôpital Ricord, par le Dr Renault, cet accident initial cède à quelques jours d'un traitement constitué par des pilules de Dupuytren, qui est continué pendant 3 ou 4 mois. La roséole a duré de janvier à juillet 1898 ; il n'y a jamais eu de plaques muqueuses, mais des arthralgies peu tenaces. Au mois d'août 1898, le malade cesse le traitement spécifique, et c'est à peu près en même temps que commence l'affection qui le conduit dans notre service.

A ce moment les pieds commencent à enfler ; puis l'œdème remonte graduellement jusqu'à la face, en atteignant progressivement toutes les parties du corps, mais avec une certaine variabilité : l'œdème frappait un jour un côté de la face, puis un autre ; de même les membres supérieurs ont présenté des œdèmes partiels et fugaces ; et cela jusqu'en novembre dernier où l'anasarque se généralisa et s'accompagna de lymphangite des membres inférieurs. Le malade se trouvait à ce moment dans le service de M. le professeur Hayem, où il était entré le 13 octobre : il fut en proie alors à une diarrhée abondante, des vomissements, et de la dyspnée ; cette crise dura une dizaine de jours, après lesquels le malade, soulagé, quitta l'hôpital, pour y rentrer

bientôt, dans le service de notre maître M. Gaucher, où nous l'examinons.

Ce sujet, couché dans son lit, est surtout incommodé par l'œdème des membres inférieurs et l'hydropisie ; il s'exprime très facilement et a conservé toute son intelligence. L'œdème est étendu depuis les pieds jusqu'à la racine des membres inférieurs : il est dur, blanc, avec des marbrures et des vergetures ecchymotiques considérables. Les bourses sont œdématiées et leur volume est encore accru du fait d'une hernie, dont le sac est rempli de liquide ascitique. En effet, les téguments du ventre sont infiltrés, mais surtout l'abdomen est distendu par une quantité de liquide, qui semble assez considérable ; l'ombilic est proéminent ; il n'y a pas de circulation collatérale ni de prurit. On ne remarque d'œdème ni aux membres supérieurs, ni à la face, qui est très pâle ; il y a environ trois semaines que les œdèmes supérieurs ont disparu.

Appareil digestif. — L'appétit est conservé : le malade boit facilement 5 litres de lait par jour. Les digestions sont bonnes ; mais la diarrhée est permanente et consiste en 3 à 4 selles liquides par jour ; il n'existe ni pituites matinales, ni pyrosis, ni vomissements. La langue est d'aspect normal. La matité *hépatique* s'arrête à 2 travers de doigt au-dessous du mamelon, et ne dépasse pas en bas le rebord costal à ce niveau. Au creux épigastrique, on peut avoir, grâce à une dépression brusque exercée sur la paroi abdominale, et au déplacement du liquide ascitique, la sensation d'un choc contre le foie, qui paraît dur, et qui, à ce niveau, descend jusqu'à la ligne prolongée du rebord costal ; cette manœuvre détermine une certaine douleur. La matité *splénique* ne peut être perçue.

Appareil respiratoire. — Le malade tousse un peu depuis une dizaine de jours ; mais il n'y a pas d'expectoration. On compte 20 respirations à la minute, dont le rythme est régulier.

On ne note nulle part de matité franche, mais non plus de sonorité nette. Le murmure vésiculaire est normal aux sommets en arrière ; dans la zone moyenne et inférieure, des deux côtés, il existe quelques frottements et râles humides à petites bulles, qui éclatent à l'inspiration et sont peu exagérées par la toux.

Appareil circulatoire. — A l'inspection de la région cardiaque, on note une ondulation de la paroi, sans distinction nette d'un centre de battements ; palpation normale. La percussion montre que le cœur n'est pas hypertrophié : la matité est étendue, de haut en bas, de la 2e à la 5e côte la pointe battant au-dessous du mamelon ; à droite, la matité se dégage de celle du foie vers le niveau de la 4e articulation

chondro-sternale qu'elle laisse à sa droite, et n'atteint le bord du sternum que vers la 2e articulation chondro-sternale ; à gauche, ses limites sont normales. A l'auscultation, les bruits du cœur apparaissent réguliers, sourds, étouffés, mais il n'existe ni souffle orificiel, ni bruit de galop.

Le pouls marque 100 à la minute ; il est régulier, mou, onduleux, presque dicrote par moments ; la tension est faible.

Appareil nerveux. — Pas de symptômes morbides : pas de cauchemars ; pas de crampes ; pas de céphalée, pas de prurit ; pas de bourdonnements d'oreille ; la vue est parfaite, et l'examen de l'œil n'y décèle rien d'anormal ; pas de sensation de doigt mort, ni de soubresauts de tendons, ni d'épistaxis.

Appareil urinaire. — Pas de douleurs lombaires. Pollakiurie diurne et nocturne. Le malade n'a remarqué que depuis deux mois qu'il pissait moins qu'à l'ordinaire.

Pendant tout le temps que nous avons suivi le malade, le tableau symptomatique que nous venons de tracer ne s'est pas sensiblement modifié : le traitement a consisté dans l'administration de tannate de mercure dont la bonne élimination a été vérifiée par l'emploi de la pile de Smitson. Par moments, le malade subit des crises de diarrhée et vomissements, qui cessent après quelques jours ; il a présenté aussi une nouvelle lymphangite des membres inférieurs, accompagnée de fièvre ; en dehors de cette poussée inflammatoire, la température a toujours été normale.

La courbe de l'élimination urinaire présente une grande variabilité : la quantité des urines varie de 700 cent. à 1 lit. 2, et même quelquefois 3 litres, changeant d'un jour à l'autre dans ces proportions considérables ; de même l'albuminurie va de 8 à 20 gr., et le taux n'est jamais le même à chaque évaluation nouvelle. Mais le plus souvent, on note l'oligurie et une albuminurie considérable.

Nons avons revu le malade récemment : son état s'est peu modifié : l'œdème tend cependant à diminuer, et les urines à augmenter ; il n'y a pas de bruit de galop.

Obs. II. — *Néphrite parenchymateuse, d'origine indéterminée.* — Le nommé L..., âgé de 30 ans, entre le 17 juin 1898, dans le service de M. le Dr Gaucher, salle Magendie, n° 24.

On ne relève dans ses antécédents que la fièvre typhoïde contractée à l'âge de 11 ans. Depuis quelque temps, le malade remarque quelquefois de l'œdème des malléoles ou des paupières et des céphalalgies ; en outre depuis quelques semaines, il souffre de douleurs lombaires,

et il accuse de la pollakiurie. Enfin brusquement, sans que rien puisse l'expliquer, il a été pris, il y a huit jours, d'anasarque généralisé.

Actuellement, l'œdème a envahi les téguments des membres, du thorax et de la face. On note quelques râles bulleux à la base des poumons et la dyspnée est assez intense. Le cœur présente des battements réguliers et un bruit de galop très peu prononcé ; le pouls est plein et large. L'appétit est conservé, on note une diarrhée abondante, qui persiste depuis le début de ces accidents. Les urines sont abondantes : 3050 cmc. et contiennent des flots d'albumine.

Régime lacté. Après huit jours, l'œdème a presque complètement disparu. Les urines se tiennent toujours autour de 2 litres en 24 heures et l'albuminurie est descendue de 4 gr. à 1 gr., avec des alternatives quotidiennes. Le malade sort le 21 octobre 1898, présentant un excellent état général.

Obs. III. — *Néphrite parenchymateuse post-infectieuse. Début de la période secondaire.* — Le nommé A. D..., âgé de 35 ans, rentre le 20 avril 1899 dans le service de M. le professeur Landouzy (hôp. Laënnec, salle Grisolle, n° 11).

Il se plaint d'une oppression continuelle, avec accès d'étouffements nocturnes ; c'est un homme amaigri et pâle qui nous donne les renseignements suivants : les parents sont morts, le père d'apoplexie cérébrale, la mère, de variole ; de deux sœurs l'une est morte à la suite de couches.

Lui-même est marié, il a perdu deux enfants de broncho-pneumonie, deux autres sont actuellement bien portants.

A sept ans, il a eu une variole très légère, dont il reste très peu de traces ; peu de temps après, il a été atteint de rougeole, puis d'une fluxion de poitrine à 17 ans. Il n'a pas contracté la syphilis, mais a présenté 3 fois des écoulements blennorrhagiques pendant son service militaire. Sa santé a toujours été bonne depuis, sauf une atteinte de choléra en 1892, à 29 ans.

Il y a 18 mois, le malade est pris de grippe (janvier 1898). A cette occasion, survient très rapidement un œdème considérable des jambes, du scrotum et de la paroi abdominale. L'œdème envahit bientôt les mains et la face, en même temps, la vue s'affaiblit subitement et cette amblyopie s'accompagne de diplopie. Le malade présente en plus des accès de dyspnée, de la diarrhée, des vomissements et des douleurs lombaires continuelles ; on trouve à cette époque 3 à 5 gr. d'albumine dans les urines. Après six mois de régime lacté, l'albuminurie disparaît et le malade reprend son travail.

A partir de ce moment, il souffre quelquefois de céphalée, de douleurs lombaires et de nausées, suivies parfois de vomissements. En septembre 1898, en l'espace de 4 à 5 jours, l'anasarque se développe à nouveau, avec les mêmes symptômes que huit mois auparavant et 2 gr. 5 d'albumine dans les urines. Depuis, le malade, sans se remettre complètement, a pu reprendre ses occupations, lorsqu'il y a 15 jours, il a été pris de grippe, l'anasarque reparaît et le malade s'alite le 18 avril. L'œdème diminue, mais l'oppression augmentant, il entre à l'hôpital.

Actuellement il n'y a plus d'œdème, mais les téguments sont d'une pâleur excessive.

Appareil digestif. — La langue est légèrement saburrale, la diarrhée persiste, le lait est bien toléré, sans vomissement. Le foie est notablement augmenté de volume, il n'y a pas d'ascite ; la rate est perceptible par la percussion.

Appareil respiratoire. — Dyspnée considérable : 30 et de rythme régulier. On entend de gros ronchus dans toute la poitrine. Toux et expectoration abondante.

Appareil circulatoire. — Le cœur est augmenté de volume : la pointe bat sur la ligne mamelonnaire dans le 5e espace, la matité s'étend à droite jusqu'à la ligne médio-sternale. Le bord supérieur atteint le 2e espace intercostal, puis descend obliquement et passe en dehors du mamelon pour aller rejoindre la pointe. A l'auscultation, bruits un peu sourds et étouffés ; pas de bruit de galop.

Les artères (radiale et temporale) sont dures et flexueuses ; on ne constate pas d'épistaxis. La tension artérielle semble un peu exagérée ; le pouls bat à 80

Appareil nerveux. — Ni troubles sensitifs, ni sensoriels ; pas de cryesthésie ni de doigt mort. Démangeaisons et crampes assez fréquentes.

Appareil urinaire. — Douleurs lombaires tenaces et violentes, l'urine a la couleur et l'odeur de la macération de viande et est mousseuse ; elle contient 6 gr. d'albumine et sa quantité est de 1500 cmc. en 24 h.

Enfin la température atteint 39°.

Les jours suivants, celle-ci tombe à la normale, mais aux gros râles bronchitiques se sont joints des râles crépitants et sous-crépitants aux deux côtés. La quantité d'urine oscille toujours autour de 1500 gr. et contient 3 gr. d'albumine. Les accès de dyspnée empêchent de dormir le malade, qui est très affaibli ; de temps en temps, vomissements et exagération de la diarrhée. Le 28 avril, on perçoit une vague ébauche de bruit de galop cardiaque.

1er *mai.* — L'urine augmente : 2 litres, et l'albumine diminue :

2 gr. 5, mais les symptômes thoraciques persistent, ainsi que l'état général ; le pouls est devenu plus mou, sa tension est de 9.

8. — La situation s'améliore ; les signes thoraciques diminuent, il y a moins d'abattement, le malabe émet 3 litres d'urine et sa tension artérielle est de 16. L'amélioration continue les jours suivants, il n'y a plus que 1 gr., 1 gr. 5 d'albumine. A la fin de mai, les râles sous-crépitants et muqueux ne s'entendent plus qu'à gauche ; la dyspnée a disparu ainsi que la diarrhée et les douleurs lombaires, le bruit de galop est assez net.

19 *juin*. — Le malade se sentant plus fort demande à sortir ; à ce moment, il s'alimente et urine 3 litres avec 1 gr. d'albumine.

Obs. IV (1). — *Néphrite parenchymateuse, par auto-intoxication probable*. — Le nommé H... B... se présente à la consultation de l'hôpital St-Antoine, le 17 janvier 1899 ; il se plaint d'une grande lassitude, de diarrhée et surtout d'une éruption prurigineuse dont il souffre depuis un mois. Tout de suite on est frappé par la blancheur uniforme et générale de ses cheveux et de sa barbe, qui contraste avec la jeunesse relative de ses traits, les téguments sont d'un rose qui attire également l'attention ; ses urines, examinées, montrent la présence d'albumine en grande quantité. Reçu dans la salle Magendie, n° 27, son histoire peut être ainsi reconstituée.

Le malade est âgé de 44 ans ; il appartient à une famille dont les membres ont toujours été et sont encore en excellente santé : son père et sa mère, âgés de 77 ans et de 70 ans, deux sœurs et un frère ; il est marié et père de deux enfants, qui se portent également très bien, ainsi que leur mère. Lui-même n'a jamais eu de maladie jusqu'à l'apparition des accidents dont nous allons parler bientôt. Né dans le Cambrésis, il n'a été atteint par aucune des affections de l'enfance, pas de fièvre éruptive, pas de scarlatine ; il a fait quatre ans de service militaire après lequel il est entré dans l'administration des octrois, où il est employé encore actuellement. Il n'a pas contracté la syphilis, mais la blennorrhagie à l'âge de 26 ans. C'est également à ce moment qu'il remarqua qu'il perdait ses dents. On ne relève pas d'éthylisme dans ses antécédents ; il buvait autrefois environ un litre de vin, mêlé d'eau, par jour, et pas d'autre liqueur alcoolique. Actuellement il observe un régime lacté mixte depuis plusieurs années.

En effet, en 1889, il ressentit pour la première fois des douleurs de

(1) Cette observation a déjà été publiée dans un autre but à la *Soc. méd. des hôp.* le 5 mars 1899. — On y trouvera les arguments qui militent en faveur de l'interprétation étiologique, contenue dans le titre.

reins, en même temps qu'il fut pris de diarrhée ; à ce moment il n'existe pas d'œdème, mais le seul autre symptôme relevé est la pollakiurie ; un médecin consulté porte le diagnostic d'entérite, sans examiner les urines. Ces symptômes, douleurs lombaires, mais surtout diarrhée et pollakiurie, ont continuellement persisté depuis ; les douleurs reparaissent avec la saison des froids ; il n'y a jamais eu d'hématurie, mais des épistaxis assez fréquents, et en outre du prurit presque constant, et la sensation de doigt mort ; ni céphalée, ni troubles sensoriels, ni vomissements ; le malade avait de l'appétit mais chaque repas était suivi d'une selle diarrhéique, elle-même suivie de plusieurs autres.

Six ans après le début de ces accidents, en somme peu bruyants, notre malade s'aperçoit un jour, en mai 1895, qu'il a sur le cuir chevelu une plaque alopécique. Cette plaque, diagnostiquée par un médecin « pelade », s'agrandit très rapidement, et petit à petit tous les poils du cuir chevelu, de la face, puis du corps, tombent. Au fur et à mesure de cette chute, progressivement extensive, les poils repoussaient sur les places déjà décalvées, mais parsemés, rares, petits et tout à fait blancs. Cette évolution alopécique singulière s'est effectuée totalement dans le temps de deux mois, après lequel le système pileux de cet homme s'est trouvé dans l'état que nous voyons actuellement. Cette pelade n'avait été précédée d'aucune circonstance qui puisse en expliquer l'éclosion, ni émotion, ni peur, ni chagrin ; aucune secousse nerveuse n'est venue troubler le malade à ce moment, non plus qu'une occasion de contage.

A partir de cette pelade, les symptômes déjà connus de cet homme, douleurs lombaires, diarrhée, ont continué comme par le passé ; mais en outre, il remarque de temps en temps, à l'occasion de fatigues, de l'œdème malléolaire. Deux ans plus tard, en 1897, l'œdème se généralise ; l'anasarque s'étend à toute la surface du corps, membres inférieurs, organes génitaux, tronc, membres supérieurs et face. C'est à ce moment qu'on examine les urines pour la première fois, et on y trouve 16 gr. d'albumine. Le malade reste au lit pendant trois mois, avec des accès d'urémie, vomissements, dyspnée, durant une journée ou deux, et se répétant assez fréquemment ; le régime lacté absolu est prescrit. Après trois mois de traitement, le malade peut reprendre son service ; à partir de ce moment, les jambes sont toujours enflées ; l'œdème disparaît le matin et reparaît le soir ; la pollakiurie et la diarrhée persistent ; mais les douleurs lombaires, de même que les épistaxis ont cessé. Il y a huit mois, est apparue une éruption qualifiée de « prurigo » par le médecin, et qui dura une quinzaine de jours. Le malade a pu néanmoins continuer à travailler depuis deux ans qu'il

observe le régime lacté mixte ainsi que certaines précautions. Il y a un mois, cette même éruption a réapparu, et a persisté jusqu'à maintenant ; en même temps, l'œdème des jambes a augmenté, et c'est pour ces accidents que le malade est venu nous consulter.

Comme nous l'avons déjà dit, les altérations de la peau et des poils attirent de suite l'attention. En effet, tous les poils du corps ont un aspect uniforme : à chaque région velue, ils sont rares, courts, secs, et d'un blanc argenté sans mélange. En outre, le corps est presque entièrement couvert d'une éruption disséminée aux membres, à la face et au tronc, prurigineuse et papuleuse à type « prurigo diathésique ». Les éléments éruptifs recouvrent des plaques rouges à contours indécis, entre lesquelles on voit des plaques décolorées de vitiligo. Ces altérations sont supportées par un œdème dur, qui infiltre le derme et l'hypoderme. On les constate aux membres inférieurs, aux membres supérieurs, un peu sur l'abdomen et le thorax, et à la face, où l'on note en outre trois ou quatre furoncles. Cette éruption est extrêmement prurigineuse.

Appareil digestif. — La langue est humide, mais rouge, un peu desquamée et recouverte d'un léger enduit saburral. Il n'existe ni nausées, ni vomissements, l'appétit est conservé.

La diarrhée est toujours abondante, six selles liquides en moyenne par jour.

L'examen de l'abdomen ne révèle rien de spécial ; le volume du foie est normal ; la rate n'est pas perceptible à la percussion.

Appareil respiratoire. — Rien d'anormal.

Appareil circulatoire. — Le cœur n'est pas augmenté de volume ; mais la tension artérielle paraît forte ; le premier bruit cardiaque présente une ébauche de prédoublement, qui constitue un léger bruit de de galop. On compte 80 pulsations par minute ; le pouls est régulier, de rythme et d'impulsion normaux ; les artères ne sont ni dures, ni flexueuses.

Le *système nerveux* ne présente aucun symptôme morbide.

Appareil urinaire. — Le malade ne souffre plus de douleurs lombaires depuis plus de six mois. Ces douleurs disparurent en même temps que l'anasarque. La pollakiurie et la polyurie ont persisté : le malade émet en moyenne deux litres en 24 heures d'une urine jaune sale, louche, contenant 18 gr. d'albumine.

Le malade est resté dix-neuf jours dans le service ; l'albumine s'est maintenue entre les chiffres de 10 gr. à 15 gr. ; mais, grâce à un traitement approprié, l'éruption a bientôt diminué, l'état général s'est amendé, et le malade a voulu quitter l'hôpital pour reprendre son service.

Obs. V.— *Néphrite parenchymateuse, post-grippale.* — Mme S..., âgée de 50 ans, entre le 13 janvier 1899, à l'hôpital St-Antoine, salle Grisolle, n° 6. Ses parents sont morts de vieillesse ; elle a un frère et une sœur en bonne santé. Elle a eu un enfant, il y a 25 ans, mort à 4 mois; 2 fausses couches ensuite, sans raison apparente. Les 3 grossesses et les accouchements ont été normaux.

Elle-même a eu une bonne santé jusqu'à ces dernières années : pas de scarlatine dans son enfance. Variole légère pendant l'épidémie de 1870. En 1889, grippe légère, ayant duré huit jours, sans laisser de traces. Pas d'éthylisme, pas d'autre affection que des amygdalites assez fréquentes depuis cette première influenza.

L'hiver dernier, nouvelle attaque de grippe mais grave cette fois : la maladie dura deux mois, et s'accompagna vers la fin d'anasarque généralisée, avec albuminurie abondante. L'œdème disparut après un mois, se localisant d'une manière inconstante aux jambes. Depuis ce moment, elle présente des œdèmes passagers, des céphalées assez fréquentes, des bourdonnements d'oreilles ; la vue s'est affaiblie ; il existe des secousses électriques nocturnes, de la pollakiurie, et des douleurs lombaires violentes. Depuis six mois, troubles de la menstruation.

Actuellement la malade est pâle, le visage bouffi, avec un peu d'œdème palpébral.

Appareil digestif. — La langue est saburrale ; l'appétit est conservé, et les digestions sont faciles ; nausées quelquefois, mais pas de vomissements. Il existe de temps en temps de la diarrhée, qui dure alors quelques jours, et signale chaque fois le retour ou l'augmentation de l'albuminurie et des troubles généraux.

Le foie, la rate, l'abdomen sont normaux.

Appareil circulatoire. — P. : 96. Le pouls est petit, mais bien frappé et régulier ; la radiale est souple. Le cœur n'est pas hypertrophié, et ses bruits sont normaux ; pas de galop.

Appareil respiratoire. — Rien d'anormal.

Appareil nerveux. — Irritabilité très grande ; céphalalgie fréquente, dyschromatopsie.

Appareil urinaire. — Douleurs lombaires. Urines (V. *Obs. résumée*).

Obs. VI. — *Néphrite parenchymateuse chronique.* — Le nommé L..., B...,âgé de 55 ans,bitumier,entre à l'hôpital Laënnec (service de M. le professeur Landouzy) le 1er mai 1899, salle Grisolle, n° 27, se plaignant de l'enflure de ses téguments et de dyspnée. Rien d'intéressant

dans ses antécédents familiaux. Lui-même n'accuse que la variole, comme maladie antérieure, contractée à 22 ans. Il boit avec excès vin, café et liqueurs.

Depuis 2 ou 3 ans, le malade souffre de palpitations et d'accès d'oppression surtout nocturnes. Depuis ce moment, troubles digestifs ; la vue et l'ouïe se sont affaiblies. Il y a 5 semaines, les jambes ont enflé brusquement, l'obligeant à interrompre son travail.

Actuellement, l'œdème est généralisé ; mais peu intense, car il a diminué depuis le début des accidents : mais on peut encore obtenir des godets sur les téguments des jambes, des mains, des avant-bras et du thorax ; et le visage est bouffi.

Appareil digestif. — Langue saburrale ; digestions pénibles, avec nausées, constipation. Le ventre est dur, ballonné ; le foie ne semble pas augmenté de volume.

Appareil respiratoire. — Râles ronflants et sibilants disséminés ; toux fréquente et expectoration spumeuse abondante.

Appareil circulatoire. — La pointe du cœur bat sous la 5e côte ; et l'auscultation révèle un bruit de galop ; pas d'arythmie. Le pouls est lent (62), régulier, tendu.

Appareil urinaire. — 2 lit. 1/2 à 3 litres d'urine en 24 heures, de coloration normale, mais troubles avec un dépôt blanchâtre ; pas de sucre et albuminurie abondante : 12 à 15 gr.

Les jours suivants, la quantité d'urine reste stationnaire, et le taux de l'albuminurie diminue ; l'oppression persiste.

Au mois de juin, l'état général s'améliore, et l'œdème tend à diminuer de plus en plus. L'albuminurie est en moyenne de 3 gr. par jour, et les urines de 2 à 3 litres ; le malade quitte l'hôpital à la fin du mois de juin.

Obs. VII. — *Néphrite parenchymateuse, suivie durant toute son évolution, d'origine syphilitique.* — Le nommé Est..., actuellement âgé de 33 ans, est couché au n° 17 de la salle Magendie (service de M. Gaucher). Il faisait le métier de cocher d'omnibus, et contracta un chancre syphilitique en novembre 1894, pour lequel il suivit à l'hôpital Ricord le traitement spécifique pendant 3 mois. En mai 1895, il s'aperçoit que ses jambes sont enflées et il consulte un médecin qui le met au régime lacté ; ce traitement l'améliore, et le malade recommence à travailler. A la fin de cette année, l'œdème reparaît, et son état empirant, le malade entre à l'hôpital, dans le service du Dr Gaucher, le 10 janvier 1896. A ce moment, il présente tous les symptômes de la néphrite parenchymateuse typique, et il lui est prescrit des

pilules de tannin, des frictions mercurielles et de l'iodure de potassium. A ce moment, il a 20 gr. d'albumine par litre dans ses urines. En février, gingivite mercurielle. L'albuminurie diminue : elle est en moyenne de 8 à 15 gr. En mars, le traitement consiste dans les pilules de tannate de mercure : l'albuminurie est en moyenne de 6 à 10 gr. L'analyse complète de l'urine de ce moment est la suivante, et il est intéressant de la comparer avec celle que nous avons faite 2 ans plus tard (V. obs. résumée).

Volume : 2600 gr. Couleur : jaune-foncé. Odeur : fétide. Réaction : acide. Densité : 1013. Urée : par litre 11 gr. 52, par 24 h. 29 gr. 97. Chlorures : par litre 5 gr. 102, par 24 h. 13 gr. 16. Phosphates : par litre 1 gr. 10, par 24 h. 2 gr. 80. Acide urique : par litre 0 gr. 22, par 24 h. 0 gr. 57. Albumine : par litre 6 gr., en 24 h. 9 gr. Azote total : par litre 12 gr. 10, par 24 h. 31 gr. 46.

En avril et mai, même état. En juin l'albumine diminue encore : elle est en moyenne de 3 à 5 gr., mais l'œdème des membres et de la face persiste. Fin août, le malade quitte l'hôpital avec 3 gr. d'albumine et va à la campagne.

Le 23 novembre 1896, il rentre à nouveau dans le serviée de M. le Dr Gaucher ; l'albuminurie est revenue au taux de 6 à 10 gr. Il refait une période de traitement spécifique. En février 1897, l'albuminurie qui a diminué progressivement est de 1 à 2 gr., mais on note encore de l'anasarque. L'état va s'améliorant jusqu'au 13 juillet 1897 où le malade quitte l'hôpital.

Il y rentre à nouveau le 4 avril 1898 et c'est à ce moment que nous commençons à l'observer personnellement : il se plaint à ce moment de l'œdème et de crises dyspnéiques. Cette dyspnée, qui survenait jusqu'alors à l'occasion d'efforts, est devenue permanente, tout en présentant des paroxysmes ; depuis 15 jours, elle condamne le malade au repos : il restait assis dans sa chambre, le dos appuyé sur des coussins et la nuit se passe sans sommeil. Depuis huit jours, l'œdème qui était depuis quelque temps localisé aux malléoles, a gagné les cuisses et les bourses.

Actuellement son facies blafard, amaigri et bouffi est caractéristique ; l'amaigrissement est non moins marqué sur le tronc et les membres supérieurs et contraste avec l'augmentation de volume des membres inférieurs. L'œdème qui les gonfle ainsi que le scrotum est blanc, mou, non douloureux.

Appareil digestif. — La langue est humide, mais saburrale ; l'appétit est conservé ; le lait constipe le malade. Le ventre est tendu, non douloureux et présente un peu de météorisme ; pas d'œdème ni d'as-

cite. Le foie déborde le rebord des fausses côtes de 3 travers de doigt et est augmenté de volume ; la rate n'est pas perceptible.

Appareil respiratoire. — Il existe des signes d'œdème pulmonaire aux bases et en arrière, surtout marqués à gauche. Nous avons déjà parlé de la dyspnée.

Appareil circulatoire. — La pointe du cœur bat dans le 5e espace intercostal, au-dessus et à droite du mamelon. On entend pour la première fois un bruit de galop avec accentuation du bruit diastolique à la base. Le pouls radial est dur, plein et bat à 80 par minute.

Appareil urinaire. — Le malade émet 1500 cmc. en 24 h. d'une urine pâle et trouble, contenant un flot d'albumine.

Appareil nerveux. — Rien d'anormal.

Les jours suivants, la matité cardiaque augmente de dimensions, le choc de la pointe n'est plus appréciable à la vue, et à l'auscultation le bruit de galop a disparu : on entend un frottement présternal, doux, superficiel, mésosystolique, et augmentant d'intensité par la position assise ; puis à la base du poumon gauche, apparaissent des signes de pleurésie avec épanchement (signe de Pins). La dyspnée est très accusée : 30 respirations par minute, et s'accompagne d'angoisse diurne et de délire nocturne. Le 15 avril, le frottement péricardiaque disparaît ; on entend à nouveau le bruit de galop, mais avec de l'arythmie, le pouls devient inégal et irrégulier ; en même temps, les urines qui étaient de 2500 cmc. avec 6 gr. d'albumine, tombent à 1 litre avec 20 gr. d'albumine. Le 20 avril, les signes de pleurésie ont disparu ; le cœur est toujours arythmique ; les jours suivants, les urines tombent à 500 cmc. avec 25 gr. d'albumine ; hémoptysies répétées et épistaxis. Congestion pleuro-pulmonaire à droite. L'état général s'aggrave de plus en plus : le malade est tombé dans un état de cachexie avec torpeur et dyspnée intense ; stomatorrhagies le 26 avril ; la langue devient sèche. La bouche dégage une odeur fétide, et il y a de la diarrhée ; l'œdème de la face s'exagère de plus en plus, et, le 1er mai, vient encore s'augmenter de la présence d'une parotidite à droite ; les extrémités se refroidissent ; adynamie ; mort le 2 mai.

Autopsie. — Œdème, pas de liquide dans les 2 séreuses. Congestion et splénisation des 2 poumons avec noyaux de broncho-pneumonie. Péricardite sèche avec ses caractères classiques ; cœur volumineux ; pas de lésions d'endocardite, ni d'athérome ; les coronaires sont libres. Rate grosse. Le foie pèse 2100 gr. ; aspect de foie infectieux. *Reins* remarquables par leur volume et leur forme irrégulière, bosselée ; le rein droit présente un kyste, de la taille d'un œuf de pigeon ; ensemble ils pèsent 330 gr. Leur surface est rouge violacée ; à la coupe, con-

sistance plus dure que normalement, aspect bigarré : les pyramides sont parcourues par des stries violacées, et la substance corticale, amincie au niveau des zones labyrinthiques, épaissie au niveau des colonnes de Bertin, qui semblent étouffer les pyramides, est d'une teinte blanchâtre, opalescente avec des points et des taches violacés ; quelques rares petits kystes dans la substance corticale ; pas de formations syphilitiques. Adhérence normale de la capsule et du parenchyme.

Examen histologique des reins. — Deux caractères frappent immédiatement : la diffusion des lésions, et la présence de foyers embryonnaires. La capsule est modérément épaissie. Le parenchyme est partout altéré, et d'une manière sensiblement égale et analogue : les éléments du rein sont plongés au milieu d'une gangue conjonctive très développée, qui sépare complètement et largement les différentes lumières vasculaires et tubulaires ; cette gangue est exclusivement composée de tissu conjonctif ; dans les endroits où elle est le plus développée, on voit de longs faisceaux ondulés avec des cellules étoilées caractéristiques ; de larges nappes sont ainsi constituées autour des vaisseaux. Ailleurs c'est un tissu moins dense entourant et séparant les tubes, avec des éléments cellulaires nombreux. Ceux-ci sont très abondants, on les rencontre surtout dans la substance corticale, souvent sous la capsule, et particulièrement autour de capillaires thrombosés, entourant eux-mêmes des glomérules fibreux. Les glomérules sont extrêmement altérés, et ils le sont tous à des degrés divers : ils présentent toutes les étapes de l'atrophie fibreuse. Dans les uns, le bouquet est encore bien conservé ; mais la capsule est très épaissie, composée de bandes conjonctives, les éléments cellulaires du bouquet sont quelquefois proliférés, le plus souvent raréfiés ; d'autres glomérules se présentent comme une masse, sans cavité intermédiaire, constituée par le tissu conjonctif, au milieu duquel on reconnaît encore le bouquet vasculaire. Enfin d'autres apparaissent comme un bloc fibreux sans plus aucune structure vasculaire. Les tubes sont également altérés ; leur calibre est le plus souvent diminué, comme étouffé par le tissu conjonctif ; quelques-uns, rares, ont conservé une lumière normale, jamais hypertrophiée. Presque tous ont la même structure : on ne peut faire la différence entre les différentes portions des tubes : l'épithélium est disloqué et atrophié, tant par le nombre que par le volume des cellules, qui sont toujours petites, avec un protoplasma sombre, granuleux, de contours indécis, et un noyau uniformément coloré. La lumière est encombrée de détritus, qui apparaissent souvent en forme de blocs, de cylindres.

Les vaisseaux sont très développés et ont des tuniques très épaissies. Capillaires dilatés, plus ou moins thrombosés ; pas de foyers hémorrhagiques extra-vasculaires.

Obs. VIII. — *Néphrite parenchymateuse chronique. Mort avec anurie terminale de la période secondaire.* — La nommée J... est surveillante à l'hôpital St-Antoine ; elle est âgée de 35 ans. Quand nous la voyons pour la première fois, 24 septembre 1898, elle est atteinte d'anasarque généralisé avec teint blafard des téguments et de la face, et est en proie à une dyspnée intense. On apprend qu'elle a eu la rougeole dans son enfance, et une pleurésie à 9 ans. Elle a toujours été bien réglée depuis l'âge de 9 ans 1/2 jusqu'à ces dernières années, où la menstruation a cessé. En 1883, rhumatisme articulaire aigu avec endocardite légère ; pas de récidive depuis. A 17 ans, elle a eu un enfant ; la grossesse et l'accouchement se sont passés sans accidents. Depuis l'âge de 9 ans, elle avait de temps en temps les pieds et les mollets enflés, avec céphalée, au moment de ses règles. Il y a 5 ans, perforation de l'estomac, guérie chirurgicalement.. Depuis ce moment, jambes enflées, céphalalgie, vertiges, pollakiurie. Mais il semble que les symptômes remontent beaucoup plus loin, et ne l'ont frappée qu'à partir de ce moment. Il y a 3 ans, pleurésie qui a duré 3 mois 1/2. Depuis quelque temps, la malade a la face pâle et bouffie, les jambes enflées ; elle se livre depuis déjà longtemps à la morphinomanie et à l'alcoolisme. Elle a eu une sœur morte tuberculeuse, et une autre albuminurique.

Actuellement on constate l'anasarque, pas d'ascite, pas de myosis. Il n'existe pas de vomissements, mais une diarrhée abondante. La dyspnée est très intense et rythmique, accompagnée de signes de congestion pulmonaire aux deux bases. Le pouls est régulier, plein, et on entend au cœur un bruit de galop manifeste. Les urines sont très rares ; la malade est restée 48 heures sans uriner ; elle pisse à nouveau, mais très peu. Elle se plaint de vertiges, de brouillards devant les yeux.

On prescrit des ventouses scarifiées et de la théobromine ; l'œdème diminue, la respiration devient plus facile, l'urine un peu moins rare.

Le 4 *octobre*, son état s'aggrave : la dyspnée augmente et ses crises viennent interrompre la somnolence qui est continuelle ; oligurie extrême, vomissements. Le 7 octobre, saignée de 500 gr. Dans la nuit du 8 au 9, les urines réapparaissent. Le 9, légère amélioration : moins de dyspnée et d'abattement ; un peu de diarrhée. Le 10 et le 11, un litre d'urine ; dyspnée et œdème très diminués. Les jours suivants,

cette amélioration va sans cesse en s'accentuant ; il n'existe plus que quelques râles de bronchite dans la poitrine.

Le 24, langue humide et selles régulières ; respiration normale ; pouls régulier ; un litre d'urine, œdème localisé aux malléoles et à la face.

Le 20 novembre, nouvelle crise urémique à laquelle la malade succombe le 26 novembre. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Obs. IX. — *Néphrite parenchymateuse chronique. Début de la période secondaire.* — Le nommé B..., âgé de 49 ans, entre dans le service du professeur Landouzy, salle Grisolle, n° 23, le 20 juin 1899. Ce malade a eu des coliques de plomb depuis 1887 (il est peintre en bâtiment) ; c'est en outre un alcoolique avéré. On a examiné ses urines au moment de sa première attaque de coliques et on y a trouvé de l'albumine. Aucune autre maladie. A chacune des attaques de coliques, on a constaté l'albuminurie ; il n'a pas eu d'œdème à ce moment. Depuis une dizaine d'années, il est sujet à des vertiges, à du prurit, à des crampes musculaires. Depuis 3 ou 4 ans, il a maigri considérablement, il urine souvent et peu, pas d'épistaxis, ni de doigt mort, ni de céphalée. Il est sujet à la diarrhée. Depuis deux mois, il est un peu dyspnéique et présente de l'œdème et c'est ce qui l'amène à l'hôpital.

Il a la face pâle et bouffie ; l'œdème est considérable aux membres inférieurs.

Appareil digestif. — Ascite peu abondante. Langue humide, pas de vomissement, diarrhée très abondante. Le foie est un peu petit et la rate est perceptible.

Appareil respiratoire. — Dyspnée un peu intermittente et arythmique, signes d'épanchement dans la plèvre gauche.

Appareil circulatoire. — Le cœur est un peu hypertrophié, les bruits sont mous, sourds, réguliers ; il n'y a pas de bruit de galop. Pouls régulier et plein à 92.

Appareil urinaire. — Pas de douleurs rénales.

Pas de *symptômes nerveux.*

L'état du malade s'aggrave encore les jours suivants : la dyspnée et la diarrhée augmentent ; l'œdème s'étend au scrotum. Hémoptysies le 26 juin, mais la langue se maintient humide. Le 30 juin, l'œdème est toujours aussi considérable. La dyspnée aussi intense avec hémoptysies et râles muqueux dans toute la poitrine; les urines sont de 1 litre par jour, pas de bruit de galop ; la diarrhée persiste et la vue s'obscurcit. Le 3 juillet, commence un délire tranquille qui ne cesse plus à partir de ce moment. Le 7 juillet,on entend le bruit de galop. Le 8 juil-

let, le malade veut sortir et, malgré nos instances, quitte l'hôpital malgré son très mauvais état.

Obs. X. — *Néphrite interstitielle, d'origine goutteuse. Aortite.* — Le nommé F. F..., âgé de 57 ans, entre le 8 mai 1899 à l'hôpital Laënnec, salle Grisolle, n° 17, à cause d'oppressions habituelles et de l'œdème des jambes. Rien d'intéressant dans ses antécédents familiaux. La seule maladie qu'on relève dans son enfance est la rougeole. Ni alcoolisme ni syphilis ; deux ou trois blennorrhagies. Il y a 8 ans, il a subi une attaque de goutte aiguë ; soigné à l'hôpital Beaujon, il fut rapidement guéri et ne se ressentit depuis que de très légères atteintes. Il y a 3 mois, il est entré à l'hôpital Laënnec pour de l'oppression et de la douleur précordiale : c'est une sensation constante de plaie, de déchirement à ce niveau, accompagnée de douleur entre les deux épaules. Après quelques jours de repos, ces phénomènes s'amendent, le malade peut quitter l'hôpital, mais bientôt ces symptômes réapparaissent et il entre à nouveau à Beaujon, où il reste trois semaines. Après en être sorti, il ne voit aucune amélioration, de sorte qu'il se présente encore à l'hôpital et entre dans le service du professeur Landouzy.

C'est un homme d'aspect robuste, adipeux ; il est chauve depuis l'âge de 23 ans, très émotif ; ses réflexes patellaires sont exagérés ; on note un certain degré de myosis. La douleur précordiale persiste encore. En outre le malade accuse un amaigrissement de 10 kilogs, depuis 3 mois, et se plaint de perdre notablement ses forces. Il est essoufflé pour le moindre effort ; la voix est courte, entrecoupée d'inspirations pénibles ; on note la sensation de doigt mort, la cryesthésie, du prurit, quelques troubles de la vue et de l'ouïe ; pas d'épistaxis, ni de crampes, ni de diarrhée, ni de douleurs lombaires.

Appareil digestif. — La langue est humide. Le ventre est flasque, le foie et la rate normaux.

Appareil respiratoire. — Signes d'emphysème avec quelques sibilances bronchiques.

Appareil circulatoire. — Le cœur ne semble pas hypertrophié, les deux bruits en sont mal frappés, lointains ; on entend à la base un souffle systolique, aortique, et vers la pointe le rythme du bruit du galop. Le pouls est faible et arythmique.

Appareil urinaire. — Pollakiurie et polyurie ; 2200 cmc. d'urine pâle contenant un nuage d'albumine.

Après quelques jours, l'œdème des jambes disparaît complètement ; la dyspnée et l'angoisse précordiale sont toujours aussi marquées. Le 17 mai, elles diminuent ; l'arythmie disparaît, le malade urine 2 l. 1/2 par jour. Il quitte l'hôpital le 30 mai.

Obs. XI. — *Néphrite interstitielle, d'origine saturnine.* — Le nommé F... C..., âgé de 52 ans, entre le 16 janvier 1899, dans le service du Dr Gaucher, salle Magendie, no 16. On ne relève rien d'intéressant dans ses antécédents familiaux ni personnels, jusqu'à l'âge de 20 ans. A ce moment, il entreprend la profession de peintre en bâtiment. Huit ans après, il est pris de coliques de plomb ; 2 ans ensuite, récidive plus intense ; puis, pendant 3 ans, chaque année il en est atteint. Depuis cette époque, il n'en a plus eu. Il y a 5 ou 6 ans, attaque fruste de paralysie saturnine, ayant simplement déterminé la flexion de la main et duré 3 semaines. Depuis ce temps, aucun autre accident de saturnisme : il a toujours pris des précautions hygiéniques, bains, purgatifs. Pas d'excès alcooliques, pas de syphilis.

Le début de la maladie actuelle semble remonter à plusieurs années, mais elle ne s'est décelée que par des symptômes très frustes : il a remarqué qu'il urinait plus souvent ; jamais d'œdème, mais crampes dans les mollets, et secousses électriques nocturnes. La vue a un peu baissé depuis 2 ans. Jamais de diarrhée. Il vient consulter à l'hôpital, à cause de la faiblesse et de la lassitude qu'il éprouve depuis 2 mois.

Actuellement, le facies est pâle et très légèrement bouffi ; il n'existe d'œdème nulle part.

Appareil digestif. — Liseré saturnin des gencives ; langue sale, saburrale ; ni nausées, ni vomissements ; bon appétit. Constipation. Foie et rate normaux.

Appareil respiratoire. — Rien d'anormal.

Appareil circulatoire. — Le cœur est un peu hypertrophié ; les bruits en sont réguliers, mais violents ; on constate un léger bruit de galop. La tension artérielle paraît assez forte. L'index et le médius gauches ont perdu toute sensibilité, et présentent une petite plaque violacée à la pulpe, tendant au sphacèle.

Appareil nerveux. — Pas de céphalée ; pas de myosis.

Appareil urinaire. — Pas de douleurs lombaires ; pollakiurie.

Les jours suivants, l'état général s'améliore ; les menaces de gangrène des extrémités disparaissent, et le malade sort le 15 février.

Obs. XII. — *Néphrite interstitielle de l'angiosclérose.* — La nommée C..., âgée de 45 ans, concierge, entre à l'hôpital St-Antoine, salle Grisolle, no 6, le 24 décembre 1898. Elle est pâle et gênée pour respirer, mais répond facilement aux questions qu'on lui pose. Elle se plaint surtout de son estomac, dont elle souffre depuis un mois : elle a des vomissements tous les jours, survenant à un moment quelconque de la journée ; en même temps, elle a maigri et pâli : elle a perdu l'ap-

pétit et ne pouvait plus manger. Tous ces symptômes se sont développés durant le mois dernier ; elle n'était pas malade auparavant.

Toutefois on retrouve dans ses antécédents de la céphalalgie, de la cryesthésie, du prurit ; il n'y a jamais d'œdème ni de troubles visuels. Actuellement on note un œdème des jambes très peu prononcé, et les paupières très légèrement bouffies.

Appareil digestif. — La langue est sèche, épaisse, l'haleine est fétide. Anorexie complète ; pas de vomissements ; pas de diarrhée. On ne perçoit rien au creux épigastrique. Rien du côté du foie.

Appareil respiratoire. — La dyspnée est peu intense ; à l'auscultation on entend de gros râles muqueux disséminés dans toute la poitrine.

Appareil circulatoire. — Au cœur, on entend le bruit de galop ; le pouls est régulier, plein, tendu.

Appareil nerveux. — Un peu de myosis ; pas d'autres symptômes.

Appareil urinaire. — Le malade a émis 500 gr. d'urine claire, limpide contenant 3 gr. d'albumine.

Hypothermie.

Le 25, l'état de la malade s'aggrave : anurie, myosis plus accusé, hypothermie constante. Délire et agitation. Saignée de 500 gr. En sondant la vessie, le soir, on retire un litre d'urine claire, limpide.

Le 26, coma, mort.

Autopsie. — Un peu de liquide dans la plèvre droite, et adhérences pleurales à gauche. Œdème et atélectasie pulmonaires. Cœur : 550 gr. ; hypertrophie énorme, sans lésions valvulaires ; un peu d'adhérence aortique. Foie muscade ; dégénérescence graisseuse mêlée d'aspect de foie cardiaque type ; poids 1440 gr.

Reins, pèsent ensemble 270 gr. ; leur volume est un peu diminué ; à la surface, on voit des ilots bleus hémorrhagiques, sur un fond rouge noirâtre. A la coupe, on note que la consistance est dure, et l'aspect est bigarré : atrophie de la substance corticale, parsemée d'ilots blancs et d'ilots violacés ; la substance médullaire offre des stries rouges très rapprochées ; la capsule se détache, mais en soulevant des adhérences.

Rate petite, dure, scléreuse ; poids 105 gr. Rien aux autres organes.

Examen histologique des reins. — Les lésions sont très inégales selon les points observés : on voit des foyers de sclérose alternant avec des lobules d'aspect aréolaire. Dans les premiers, on constate une gangue de tissu conjonctif adulte avec des faisceaux et des cellules étoilées, de nombreux capillaires gorgés de sang et des tubes urinifères. Ceux-ci présentent des cellules entassées les unes sur les autres, sans lumière centrale, et ils sont envahis par des globules sanguins, qui donnent à l'ensemble l'aspect de foyers hémorrhagiques où l'on reconnaît l'exis-

tence d'une structure tubulaire. On distingue les portions tubulaires médullaires des corticales. Dans ces zones, les glomérules sont petits, avec une capsule fibreuse épaisse et un bouquet vasculaire qui remplit presque toujours la cavité ; les éléments cellulaires y sont abondants, mais on y remarque un développement anormal de tissu fibreux. A côté de ces zones, on en voit d'autres où les glomérules sont géants avec une lumière large, où les tubes sont contigus et dilatés ; l'épithélium de ces tubes est tantôt aplati, tantôt élevé. Dans la substance médullaire, l'alternance de ces deux catégories de zones est très saisissante : on voit des territoires compacts et gorgés d'éléments cellulaires et de globules rouges, séparant d'autres territoires, où au contraire les tubes urinifères sont nettement distincts les uns des autres par leur calibre et leur épithélium ; ces tubes sont souvent remplis de détritus. Les vaisseaux sont très apparents, entourés d'une épaisse couche de tissu conjonctif ; on constate également les lésions de l'artérite chronique, avec épaississement des tuniques artérielles.

Obs. XIII. — *Néphrite interstitielle de l'angiosclérose.* — La nommée L..., âgée de 65 ans, était soignée dans le service de chirurgie de l'hôpital Laënnec pour un panaris, lorsqu'elle fut prise brusquement une nuit d'un accès d'orthopnée ; celle-ci persistant elle passa dans le service du professeur Landouzy, salle Broca, n° 5, le 27 avril 1899. C'est une femme amaigrie, paraissant plus vieille que son âge. Il n'existe ni œdème ni cyanose, simplement un peu d'infiltration des téguments des malléoles. Tout se concentre autour de la dyspnée, qui rend l'interrogatoire absolument impossible.

Appareil digestif. — La langue est sèche et saburrale ; pas de vomissement, constipation. Le foie est notablement augmenté de volume : son bord supérieur remonte au 4e espace intercostal et son bord inférieur dépasse les fausses côtes de 1 ou 2 travers de doigt. La matité splénique est perceptible.

Appareil respiratoire. — 40 respirations par minute ; crachats nummulaires. Râles sibilants et ronflants disséminés sans foyer. Le rythme de la dyspnée est régulier avec les exacerbations de temps en temps, la malade est obligée de rester assise dans son lit.

Appareil circulatoire. — Pas de pouls veineux, le bord droit de la matité cardiaque atteint le bord droit du sternum et la pointe bat dans le 5e espace, en dehors du mamelon. Les bruits du cœur sont sourds et couverts par les bruits pulmonaires ; on ne peut entendre s'il existe un bruit de galop. Le pouls bat à 112 ; sa tension au sphygmomanomètre est de 11 1/2 ; il est petit et régulier.

Appareil urinaire. — 1 litre d'urine en 24 heures.

Le 4 mai, après l'application de ventouses scarifiées sur la région hépatique, on note une certaine amélioration. Le 5, la dyspnée recommence et la malade meurt dans la nuit du 6 mai.

Autopsie. — Foie : 1150 gr. rouge, dur ; congestion et dégénérescence graisseuse. Rate contractée, dure, de 120 gr. Les reins (230 gr. ensemble) sont irréguliers, divisés par des sillons profonds en plusieurs lobes, sur la surface desquels on voit des dépressions linéaires ou étoilées avec des plaques de périnéphrite ; en outre, kystes. A la coupe, le parenchyme paraît rouge, granuleux ; les deux substances sont atrophiées. Poumons, congestion simple, liquide dans la plèvre droite. Cœur gros : 410 gr. Athérome des valvules sigmoïdes et de l'aorte ; celle-ci est hérissée de plaques calcaires.

Examen histologique des reins. — Les glomérules sont altérés : leur volume est normal, plutôt exagéré ; la lumière est toujours large, prolifération cellulaire des éléments du bouquet vasculaire, pas d'atrophie fibreuse, mais quelques foyers embryonnaires périglomérulaires ou périvasculaires. Le tissu conjonctif est peu développé ; les tubes corticaux sont séparés entre eux par une lame conjonctive ou contiguë. Ils sont tantôt de petit calibre, sans lumière, avec des cellules tassées les unes sur les autres, ou bien au contraire, leur calibre est normal ; pas de lésions dégénératives de l'épithélium. Les vaisseaux sont plus altérés ; les parois artérielles sont épaissies et la tunique externe se confond avec une zone de tissu conjonctif qui la sépare des tubes ambiants. Les capillaires intertubulaires surtout sont très développés et gorgés de globules sanguins.

Obs. XIV. — *Néphrite interstitielle de l'angiosclérose.* — Le nommé J.-B. D..., âgé de 67 ans, entre le 29 juillet 1898, à l'hôpital St-Antoine, salle Magendie, n° 18, se plaignant surtout d'oppression. Il se souvient avec peine qu'il a eu des hémoptysies (?) de 32 à 42 ans, et qu'il n'a pas fait d'autre maladie ; pas d'excès de boissons. Il y a 3 mois, il éprouve pour la première fois une certaine gêne pour respirer ; la respiration était un peu courte depuis déjà longtemps ; mais alors il fut pris d'accès d'oppression qui se rapprochaient, et finirent par établir un état permanent de dyspnée vers le 20 juillet dernier. Le malade entre alors à l'hôpital.

Appareil respiratoire. — Dyspnée du rythme de Cheyne-Stokes ; pas de signes physiques, sauf aux bases quelques râles fins.

Appareil digestif. — Langue couverte d'un enduit épais et jaunâtre ; quelques nausées ; pas de vomissements ; constipation. Le foie est

notablement augmenté de volume ; la matité splénique mesure 6 cm. de long.

Appareil circulatoire. — La pointe du cœur bat dans le 5e espace ; on entend nettement le bruit de galop. Le pouls est bondissant, et les artères dures et flexueuses. Epistaxis hier matin.

Appareil nerveux. — Céphalalgie intense ; vertiges, crampes musculaires, bourdonnements d'oreille, prurit.

Appareil urinaire. — Urines rares ; pollakiurie.

Le 30 juillet, dyspnée de Cheyne-Stokes persiste ; prostration et somnolence. Saignée de 500 gr., suivie d'une amélioration progressive. A partir de ce moment, la dyspnée disparaît, et l'état général s'amende de plus en plus.

A la fin du mois d'octobre, bronchopneumonie ; celle ci guérit, mais est suivie d'une nouvelle crise urémique avec dyspnée, myosis, oligurie. Le 23 novembre, le malade veut absolument retourner chez lui ; il quitte l'hôpital.

Obs. XV. — *Néphrite interstitielle de l'angiosclérose.* — La nommée L..., âgée de 59 ans, entre à l'hôpital St-Antoine, salle Grisolle, n° 16, le 30 septembre 1898. Ses antécédents familiaux ne présentent rien de spécial. Elle-même a eu de l'ictère à 30 ans ; elle a des varices des jambes qui s'ulcèrent quelquefois. Céphalalgie, prurit, sensation de doigt mort, fourmillements. Depuis le mois de juillet dernier, elle est en proie à des accès de dyspnée, surtout nocturnes, avec pollakiurie et polyurie ; depuis deux mois, la dyspnée est devenue permanente ; les urines sont rares et foncées.

Actuellement, le visage est pâle et légèrement bouffi. La dyspnée est intense : 44 par minute ; on entend des râles sonores et sous-crépitants dans toute la poitrine. Le cœur est inauscultable : il semble qu'il y ait un bruit de galop, mais l'arythmie empêche de bien entendre ; le pouls est faible, à 80.

Le foie et la rate sont de volume normal ; on note du météorisme abdominal et un peu d'œdème des jambes.

Les urines sont rares et foncées : 50 à 100 gr. par jour.

Saignée de 400 gr., injections de sérum. Les jours suivants, la quantité d'urine s'élève à un litre ou un litre et demi, mais la température s'élève. Le 10 octobre, la malade améliorée quitte le service.

Obs. XVI. — *Urémie de l'angiosclérose.* — Le nommé D..., âgé de 46 ans, entre le 18 juillet 1898 à l'hôpital St-Antoine, salle Magendie, n° 22. Il se plaint d'avoir depuis quelque temps les jambes enflées et

beaucoup de peine à respirer. Dans son enfance il a eu la rougeole et la variole ; vers 1887, la fièvre typhoïde. Puis sa santé est bonne jusqu'en 1890. A ce moment, il contracte une bronchite qui dure deux mois et ne semble pas laisser de suite après sa guérison. En septembre dernier, le malade remarque un peu d'œdème malléolaire qui apparaît le soir et disparaît pendant la nuit ; des céphalées plus fréquentes qu'auparavant. Depuis, ces symptômes n'ont fait que s'accentuer et, joints à l'oppression, l'amènent à l'hôpital.

Actuellement l'œdème a gagné les deux membres inférieurs, sans remonter plus haut ; le malade est amaigri, anhélant, couvert de sueurs La température est de 38°6.

Appareil digestif. — La langue est saburrale, il n'y a pas de vomissements, mais des nausées, constipation. Le foie est gros et douloureux ; son bord inférieur descend à trois travers de doigt au-dessous des fausses côtes. Pas de tympanisme abdominal, ni d'ascite. La rate ne semble pas grosse.

Appareil respiratoire. — La dyspnée est irrégulière et tend à prendre le rythme de Cheyne-Stokes ; dans les périodes minima, elle est de 44. Pas de toux, crachats blancs, gommeux. A droite et en arrière, foyer tubaire dans la fosse sous-épineuse, au-dessous duquel silence respiratoire avec matité et abolition des vibrations.

Appareil circulatoire. — A son entrée le malade est arythmique : les bruits du cœur sont sourds, mous et irréguliers. Après quelques heures de repos, on perçoit une ébauche de bruit de galop. Le lendemain, le bruit de galop est des plus nets. Hypertrophie du cœur. Le pouls est à 112, les artères sont dures, flexueuses, en tuyau de pipe.

Appareil urinaire. — Pas de douleurs rénales, pollakiurie, 500 cmc. d'urines foncées en 24 heures.

Saignée de 500 gr.

Le 25 juillet, respiration de Cheyne-Stokes caractéristique, mais le foyer pleuro-pulmonaire s'amende et la température est revenue à la normale ; l'arythmie disparaît. Les jours suivants l'état va encore s'améliorant : 2 à 3 litres d'urine en 24 h., l'œdème disparaît.

A la fin du mois d'août, la respiration de Cheyne-Stokes recommence saignée de 250 gr. suivie d'amélioration. Le 13 septembre arythmie, le 20, dyspnée de Cheyne-Stokes ; urines : 800 cmc. Saignée de 300 gr. Foyer d'apoplexie pulmonaire. Le 29 septembre, au niveau du foyer, signes d'épanchement : la ponction ramène 1100 cmc. de liquide séreux rosé. Le 20 septembre, grand soulagement au point de vue de la dyspnée, mais le malade éprouve une grande faiblesse ; la face est bouffie, il urine 500 cmc. en 24 h. Le 3 octobre, la dyspnée périodique apparaît de nouveau ; la cachexie s'accentue. Le 5 octobre, mort.

L'autopsie n'a pu être pratiquée, mais on a enlevé un fragment de foie, qui est dur et parsemé de grains colorés (foie muscade) ; la rate qui est petite et scléreuse, un rein qui est gros, rouge et dur.

Examen histologique du rein. — Au premier abord, on est frappé de l'état d'intégrité du rein : il n'existe pas de développement anormal du tissu conjonctif, sauf en certains points très rares situés autour des vaisseaux, où le tissu conjonctif est un peu hyperplasié dans une étendue très restreinte. Les tubes urinifères sont contigus les uns aux autres ; il n'y a pas trace de sclérose interstitielle, mais les capillaires intertubulaires sont congestionnés ; autour de tous les tubes, on rencontre des foyers de globules sanguins, circonscrits ou non dans une paroi cellulaire. La présence de ces foyers est la lésion la plus marquante de ce rein. L'épithélium tubulaire est normal partout ; le calibre des tubes est le plus souvent normal ; quelques-uns sont un peu dilatés. Les glomérules sont très développés et de fort volume : il n'y a pas d'épaississement fibreux de leur capsule ; la lumière est toujours large et libre, et le bouquet vasculaire très développé ; les éléments cellulaires y sont très abondants, et les globules sanguins très abondants marquent la congestion glomérulaire, qui est intense. Il existe un certain degré d'artérite scléreuse.

Obs. XVII. — *Hypertrophie prostatique. Pyélo-néphrite chronique.* — Le nommé Ch..., âgé de 67 ans entre dans le service de M. le professeur Guyon, salle Velpeau, n° 19, le 20 juin 1899. Il n'existe rien dans ses antécédents familiaux, qui puisse nous intéresser. A 35 ans, il a eu la variole ; c'est la seule maladie qui l'ait atteint. Depuis une dizaine d'années, le malade a remarqué des mictions plus fréquentes, surtout nocturnes d'abord, puis continuelles depuis deux ans. Il y a eu une hématurie ; depuis, la miction est douloureuse et difficile ; et il existe un écoulement uréthral blanchâtre. Il y a huit jours, rétention et miction par regorgement. La sonde retire 1450 gr. d'urine. Il entre alors à l'hôpital.

Examen de l'appareil urinaire. — Péricystite probable ; prostate hypertrophiée ; abcès de la prostate ; 2 à 3 litres d'urine trouble en 24 heures.

Examen médical. — Le malade est sujet à des troubles dyspeptiques : gastralgie et vomissements, survenant par crises. Constipation habituelle. Langue saburrale légèrement, mais humide. Pas de troubles respiratoires. Le pouls est assez fort, tendu et plein : 92 par minute. La radiale n'est ni dure, ni flexueuse. Le cœur est un peu hypertrophié ; il n'y a pas de bruit de galop, mais le deuxième bruit aortique est claqué.

Obs. XVIII. — *Hypertrophie prostatique. Pyélo-néphrite gauche surtout.* — Le nommé de G..., âgé de 76 ans, entre dans le service de M. le professeur Guyon, salle Velpeau, n° 3, le 24 juin 1899. Le malade a toujours eu une excellente santé jusqu'à l'âge de 55 ans, où il a commencé à souffrir de douleurs de rhumatisme chronique, dont on constate aujourd'hui les déformations osseuses. Il y a 2 ou 3 ans, les besoins fréquents d'uriner, qui duraient depuis très longtemps, sont devenus douloureux et difficiles à satisfaire. Enfin les urines sont devenues troubles.

Il existe quelquefois de la dyspnée d'effort ; pas de palpitations. Depuis quelque temps, céphalée fréquente ; pas de myosis ; crampes dans les doigts et les mollets. Pas d'autres petits signes de brightisme.

Appareil digestif. — Langue, humide en ce moment, est quelquefois sèche. Pas de troubles dyspeptiques.

Appareil respiratoire. — Rien d'anormal.

Appareil circulatoire. — Un peu d'hypertrophie cardiaque ; le 2e bruit aortique est claqué, et il existe parfois une ébauche de bruit de galop. La pointe bat dans le 6e espace.

Le pouls est plein et tendu, et bat à 72.

Appareil urinaire. — Hypertrophie prostatique ; polyurie double. Le rein gauche est notablement augmenté de volume.

Obs. XIX. — *Hypertrophie prostatique. Pyélo-néphrite avec distension. Anurie terminale.* — Le nommé C. L..., âgé de 70 ans, entre dans le service de M. le professeur Guyon, salle Velpeau, n° 6, le 10 juillet 1898. En 1878, calculs vésicaux ; lithotritie pratiquée par M. Guyon. Il y a un an, le malade fut pris peu à peu de difficulté de la miction : mictions fréquentes, imprévues et douloureuses : les urines sont déjà troubles à ce moment ; il y a un mois, hématurie sans cause apparente, et surtout terminale. Actuellement, mictions très pénibles et purulentes.

Examen. — Urèthre et vessie normaux ; prostate volumineuse, dure et inégale. Mauvais état général : perte d'appétit ; pas de vomissements ; langue sèche, rapeuse, avec dysphagie buccale. La sonde à demeure est suivie d'une certaine amélioration. Le 25 juillet, le malade urine peu, les jours suivants, de moins en moins. Le 27, anurie : le facies est abattu ; prostration ; immobilité pupillaire dans le myosis ; vomissements et bourdonnements d'oreille. Cathétérisme uretéral gauche pratiqué par M. Albarran.

Le 28, même état général : respiration de Cheyne-Stokes. La sonde

uretérale donne un peu d'urine. Puis vomissements et mort le 30 juillet.

Autopsie. — Vessie à colonnes ; uretères et bassinets dilatés. Reins : la substance médullaire est très réduite ; pas d'abcès miliaires.

Examen histologique des reins. — Le rein gauche est un type de pyélo-néphrite scléreuse avancée avec distribution irrégulière des lésions. Dans de grandes étendues, le parenchyme rénal n'est plus représenté que par du tissu conjonctif, dans lequel on remarque des débris de tubes et de glomérules fibreux. Dans d'autres zones, on voit des lobules relativement bien conservés, avec glomérules d'aspect et de volume normaux, si ce n'est l'épaississement de leur capsule. Les canalicules de ces lobules conservent leur lumière, mais présentent des cellules très irrégulières, granuleuses, à limites indécises ; en outre, lésions avancées d'endartérite.

Le rein droit présente la même destruction, plus des lésions congestives et de la dilatation vasculaire.

Obs. XX. — *Néphrite chronique (?) ou tuberculose rénale plus probable.* — Le nommé A. M..., âgé de 20 ans, entre le 7 mars 1899 dans le service de M. le professeur Landouzy, salle Grisolle, n° 17. Ses antécédents familiaux ne présentent rien de particulier. Lui-même n'a jamais été malade jusqu'au mois de janvier 1896. A ce moment il fait une imprudence sportive à la suite de laquelle il rentre chez lui avec une céphalée violente, des frissons, un état nauséeux et il urine du sang. Cette hématurie augmente les jours suivants, s'accompagnant de douleurs lombaires, de pollakiurie et dysurie ; il entre alors à l'hôpital Tenon, dans le service de M. Talamon, où il reste 21 mois (janvier 1896 à novembre 1897). Pendant les deux premiers mois de son séjour, l'hématurie persista ; elle durait tout le temps de la miction. Puis la miction devint simplement difficile et douloureuse ; il émettait à ce moment 500 cmc. d'urine en 24 h. qui contenait jusqu'à 11 gr. d'albumine et ne présentait aucun autre symptôme que des douleurs lombaires : ni œdèmes, ni vertiges, ni céphalée, ni épistaxis. En novembre 1897, il reprend son travail, mais après quelque temps, il est repris de douleurs lombaires, surtout à droite, de dyspnée et d'hématurie, il entre alors (janvier 1898) dans le service de M. Fernet à Beaujon ; l'hématurie dure 5 jours, à la suite, on constate 8 gr. d'albumine dans les urines ; il sort de l'hôpital en mars 1898. En juin récidive des mêmes accidents ; il entre quelque temps à Beaujon. De juillet à décembre 1898 pas d'accidents ; à ce moment, il souffre de dyspnée et de douleurs lombaires, sans hématurie ; soigné à l'hôpital Laënnec par

M. Barié, il a 7 gr. 50 d'albumine dans les urines et sort le 18 février. Enfin, il entre dans notre service le 7 mars.

C'est un garçon assez maigre, mais d'aspect cependant assez robuste ; son état général semble excellent.

Appareil digestif. — Aucun trouble appréciable.

Appareil respiratoire. — Le sommet droit, en arrière est suspect, l'inspiration est rude et on entend quelques râles fins quand on le fait tousser. Dyspnée d'effort quelquefois.

Appareil circulatoire. — Cœur hypertrophié avec ébauche de bruit de galop. Artères souples.

Appareil nerveux. — Anesthésie généralisée des téguments, pas de réflexe pharyngien.

Appareil urinaire. — Le rein droit est nettement augmenté de volume et la palpation est douloureuse ; c'est de ce côté qu'existe la douleur spontanée ; on ne perçoit pas le rein gauche. Pollakiurie, pas d'hématurie. Aucun petit signe de brightisme, jamais d'œdème. La recherche du bacille de Koch dans les urines est restée négative.

Le malade est sorti le 27 mars 1899, sans avoir présenté aucun incident notable.

Obs. XXI. — *Néphrite chronique, probablement parenchymateuse à la période secondaire.* — Le nommé R..., âgé de 33 ans, entre le 7 novembre 1898, à l'hôpital St-Antoine, salle Magendie, n° 28. Il n'a fait aucune maladie jusqu'en 1895, où il est pris pour la première fois d'œdème avec vomissements, palpitations ; M. Tapret, qui le soigne à ce moment, constate l'albuminurie. Sorti de l'hôpital après un mois de traitement, il a toujours souffert depuis : céphalées, crampes dans les mollets, pollakiurie, cryesthésie ; œdème de la face d'une manière presque continue.

Actuellement, ce symptôme persiste, isolément. Les appareils digestif et respiratoire ne présentent aucun signe morbide. On entend au cœur une ébauche de bruit de galop. Le malade rend 2 à 3 litres d'urine, contenant 0,50 à 0,75 d'albumine.

Le malade quitte l'hôpital le 7 décembre 1898.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Achard et Castaigne. — Diagnostic de la perméabilité rénale. *Soc. médic. Hôp.*, 30 avril 1897, 18 juin 1897, 30 juillet 1897, 14 janvier 1898 ; 24 février 1899. *Soc. Biol.*, 23 avril 1898, 18 décembre 1897.

Achard et Delamare. — Glycosurie phloridzique et exploration des fonctions rénales. *Soc. Biol.*, 28 janvier 1899. *Soc. médic. Hôp.*, 7 avril 1899.

Albarran. — *Étude sur le rein des urinaires.* Th. Paris, 1889.

— L'hypertrophie compensatrice en pathologie rénale. *Pr. médic.*, 22 février 1899.

Albarran et Léon Bernard. — La perméabilité rénale étudiée par le procédé du bleu de méthylène dans les affections chirurgicales des reins. *Ann. des mal. des org. génito-urin.*, avril et mai 1899.

Albarran, Bernard, Bousquet. — Sur la cryoscopie appliquée à l'exploration de la fonction rénale. *Congr. Urol.*, octobre 1899.

Albu. — Recherches sur la toxicité des sérums normaux et pathologiques. *Arch. f. pathol. Anat.*, CXLIX, 3.

Bar et Renon. — De la toxicité du sang et de l'urine chez une femme atteinte de troubles gravido-cardiaques. *Soc. Biol.*, 24 février 1894.

Bard. — De l'excès de perméabilité du rein dans les néphrites épithéliales. *Gaz. hebd. de méd.*, 1897, p. 494.

Bard et Bonnet. — Rech. et considér. clin. sur les différences de perméabilité rénale dans les diverses espèces de néphrites. *Arch. gén. méd.*, février, mars, avril 1898.

Bartels. — *Les maladies des reins*, traduit par Edelmann avec additions de Lepine, Paris, in-8, 1884.

Cl. Bernard et Barreswill. — Sur les voies d'élimination de l'urée après l'extirpation des reins. *Arch. gén. méd.*, 1847, XIII, 449.

Beer. — *Die Bindesubstanz der menschichen Niere.* Berlin, 1859.

Bernard (Léon). — Et. crit. des méthodes de détermin. de la toxic. du sérum sang. et de l'urine. *Rev. méd.*, février 1900.

— Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques. *Soc. méd. Hôp.*, 26 janvier 1900. — Discussion : 2 et 9 février.

Bohne. — Experimentelle Beiträge zur Ergründung der Pathogenise uræmischer und Comatœser Zustænde. *Fortschritte der Med.*, 1897, n° 4.

Bouchard. — *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies.* Paris, in-8, 1887.

— Sur l'élimination de certains poisons morbides par les reins. *Arch. Phys.*, 1889, p. 637.

— Urée dans le sang. *Soc. Biol.*, 1893.

Bourg. — *Essai sur le diagnostic de la perméabilité rénale par le bleu de méthylène*. Th. Paris, 1897.

Bosc et Vedel. — Rech. expérim. sur les effets des injections intraveineuses massives. *Arch. Phys.*, 1896, p. 937.

Bousquet. — *Rech. cryoscopiques sur le sérum sanguin*. Th. Paris, 1879.

Bozzolo. — Rapport sur l'opothérapie au congr. de Turin, 1898. *Sem. méd.*, p. 413.

Brault. — Classific. clinique des néphrites. *Congr. de Moscou*, 1897.

Bright. — Reports of medical cases, 1827, 1831. *Guy's Hospital Reports*, 1836, 1840, 1843.

Brown-Sequard. — Importance de la sécrétion interne des reins démontrée par les phénomènes de l'anurie et de l'urémie. *Arch. Phys.*, 1893, p. 778.

— Injections de suc rénal. *Soc. Biol.*, 24 oct. 1891, et *Arch. de Phys.*, 1892.

Brünner. — Ueber den Wasser und Alkaligehalt des Blutes bei Nephrites und Uræmie. *Centralbl. f. inn. Med.*, 1898, nº 18, p. 449.

Carrion et Hallion. — Contr. expérim. à la pathogénie des œdèmes. *Soc. Biol.*, 25 février 1899.

Chabrié. — *Contr. à l'étude expérim. de la fonction du rein*. Th. Paris, 1892.

Charrier. — *De l'élimination de la potasse urinaire dans les néphrites*. Th. Paris, 1897.

Chalvet. — Urée dans le sang. *Gaz. Hôp.*, décembre 1867, janvier 1868.

Charcot. — *Leçons sur les maladies du foie et des reins*. Paris, in-8, 1882.

Charrin. — Toxicité du sérum. *Soc. Biol.*, 13 décembre 1890.

— Sécrétions cellulaires. *Arch. Phys.*, 1892.

— Disc. *Soc. Biol.*, 5 mars 1898.

Chauffard. — Hypertrophies compensatrices des reins dans les néphrites. *Sem. méd.*, décembre 1898.

— La perméabilité rénale au cours des ictères infectieux. *Pr. médic.*, 8 janv. 1898.

Chauffard et Cavasse. — Contr. à l'étude de la perméabilité rénale chez les hépatiques. *Pr. médic.*, 12 mars 1898.

Chauffard et Castaigne. — Valeur séméiologique de l'épreuve du bleu de méthylène chez les hépatiques. *Soc. méd. Hôp.*, 23 avril 1898.

— L'épreuve du bleu et les éliminations urinaires chez les hépatiques. *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 15 mai 1899.

Chauvet. — *Du danger des médicaments actifs dans les cas de lésions rénales*. Th. Paris, 1877.

Concetti. — Opothérapie rénale. *Congr. Moscou*, 1897.

Claude et Balthazard. — Des éléments de diagnostic et de pronostic fournis par la cryoscopie des urines. *Acad. Sc.*, 20 nov. 1899.

Cohnheim et Lichtheim. — Ueber Hydrœmie und Hydr. Œdem. *Virchow's Archiv*, 1877, Bd. LXIX.

Cornil et Brault. — *Etudes sur la pathol. du rein*. Paris, in-8, 1884.

Dastre. — A propos de la vitesse toxique des injections. *Soc. Biol.*, 28 octobre 1893.

Dastre et Loye. — Rech. sur l'injection de l'eau salée dans les vaisseaux. *Arch. Phys.*, 1888 et 1889, p. 252.
Delamare. — *La glycosurie phloridzique.* Th. Paris, 1899.
Deriaud. — *Contr. au diagn. de la perméabilité rénale par le bleu de méthylène.* Th. Paris, 1897.
Desprez. — *Nouv. rech. sur l'élimination de l'iodure de potassium par les urines.* Th. Lyon, 1884.
Dieulafoy. — Des formes anatomiques et cliniques de la maladie de Bright. *Gaz. hebd.*, 1877, n° 12, p. 178.
— Contr. à l'étude clinique et expérimentale de la maladie de Bright sans albuminurie. *Soc. méd. Hôp.*, 11 juin 1886, 22 octobre 1886.
— *Tr. de Path. int.*, t. II.
— Accidents urémiques avec anurie ; tentative de traitement par des injections sous-cutanées de néphrine. *Soc. méd. Hôp.*, 14 octobre 1892.
Dumarest. — *Rech. expérim. sur les propr. toxiques du sérum sanguin.* Th. Lyon, 1897.
Ehrmann. — *Rech. expérim. sur la toxicité des urines pathologiques.* Th. Nancy, 1887.
Feltz et Ritter. — De l'urémie expérimentale. *Revue médicale de l'Est*, 1880-1881.
Fournier. — *De l'urémie.* Th. agrég. Paris, 1863.
Frankel. — *Les fonctions rénales*, petit in-16, Paris, 1899.
Frerichs. — *Die Bright'sche Krankheit und deren Behandlung*, Braunschweig, 1851.
Gaucher. — *Pathogénie des néphrites.* Th. agrég., Paris, 1886.
Gilbert et Carnot. — Technique de la préparation des extraits organiques. *Congr. Montpellier*, 1898.
— *L'Opothérapie.* Opusc., 1898.
Grainger Stewart. — *Traité pratique des maladies de Bright.* Trad. franç. sur la 2e édition de 1871.
Guyon. — *Leç. clin. sur les maladies des voies urinaires*, t. II, 1896.
Hammerschlag. — Ueber Hydrœmie. *Wiener klin. Wochenschrift*, 16 juin 1892.
Hofmann. — Sur l'élimination des chlorures dans les inflammations rénales et leur rapport avec les états urémiques. *Deutsch. Archiv f. klin. Med.*, 1898, Bd. LX, p. 603.
Hayem. — De la prétendue toxicité du sang. *Soc. Biol.*, 10 mars 1894.
— Considér. sur les origines de la sérothérapie. *Pr. médic.*, 11 décembre 1897.
Jeanton. — *Et. crit. sur la valeur clinique de l'albuminurie dans le mal de Bright.* Th. Paris, 1888.
Jacquet. — *Des effets de l'extrait du rein (néphrine) dans le traitement de l'insuffisance* rénale. Th. Lyon, 1897.
Johnson. — *Diseases of the Kidneys*, 1852.
Jeoffroy et Serveaux. — Nouveau procédé de mensuration de la toxicité

des liquides par la méthode des injections intra-veineuses. *Arch. méd. expériment.*, 1er septembre 1895.
— Considér. gén. sur la recherche de la toxicité. *Arch. méd. expériment.*, 1896, n° 1.
Kelsch. — Rev. crit. et rech. anat.-pathol. sur la maladie de Bright. *Arch. Phys.*, juillet 1874, p. 722.
Lafay. — *Etude clinico-chimique sur l'élimination urinaire de l'iode après absorption d'iodure de potassium.* Th. Paris, 1893.
Lancereaux. — Art. Rein du *Dict. Dechambre*.
— Action de la cantharide dans le mal de Bright. *Acad. Méd.*, 1892.
Layral. — Du danger des injections de néphrine à la période préurémique du mal de Bright. *Loire médic.*, 15 sept. 1898.
Leclainche et Rémond. — Note sur la toxicité du sang et de ses éléments, à l'état normal et à l'état pathologique. *Soc. Biol.*, 23 déc. 1893.
— Epreuve de la toxicité du sang par les inoculations intrapéritonéales. *Soc. Biol.*, 26 mai 1894.
Lécorché et Talamon. — *Traité de l'albuminurie et du mal de Bright.* Paris, gr. in-8, 1888.
Lemoine. — Application du procédé de MM. Achard et Castaigne dans deux cas de néphrites à caractères cliniques différents. *Gaz. hebd.*, 17 juin 1897.
Lépine et Guérin. — Sur la présence d'alcaloïdes toxiques dans l'urine et dans certains liquides pathologiques. *Lyon méd.*, 1884, p. 206.
Lépine et Aubert. — Sur la toxicité respective des matières organiques et salines de l'urine. *C. R. Ac. Sc.*, 1885, t. CI, p. 93.
— Contr. à l'étude de la sécrétion urinaire. *Soc. Biol.*, 9 janv. 1886.
Lépine. — Modific. dans la composition de l'urine, sous la dépendance de troubles apportés au fonctionnement du rein. *Gaz. hebd.*, 17 avril 1898. *Lyon méd.*, 24 avril 1898.
— Sur la perméabilité rénale. *Lyon méd.*, 20 févr. 1898.
— Valeur clin. des résultats fournis par le bleu de méthylène. *Soc. méd. Lyon*, 31 janvier 1898.
— Elimination du rouge trisulfonate de soude. *Soc. méd. Lyon*, 25 juillet 1898.
J. Lépine. — Sur la perméabilité rénale dans les affections cutanées. *Gaz. hebd.*, 25 juin 1899.
Leredde.— Dermatite herpétiforme, épreuve de la perméabilité rénale. *Soc. franç. Dermat.*, 4 mai 1899.
Lesné. — *Et. de la toxicité de quelques humeurs de l'organisme au point de vue expérimental et clinique.* Th. Paris, 1899.
Linossier et Barjon. — Influence de la réaction de l'urine sur l'élimination du bleu de méthylène. *Soc. Biol.*, 19 mars 1898.
Lloyd-Jones.— On some blood changes met with in renal diseases. *Practitioner*, vol. XLIII, n° 1, p. 1889.
Lyonnet. — *De la densité du sang.* Th. Lyon, 1892.
Mairet et Bosc.— *Recherches sur la toxicité de l'urine normale et pathologique.* Paris, 1891.
— Rech. sur les causes de la toxicité de l'urine normale. *Arch. Phys.*, 1881, p. 273.

— Rech. sur la toxicité du sérum sanguin de l'homme sain. *Soc. Biol.*, 16 juin 1894, 23 juin 1894, 7 juillet 1894, 21 juillet 1894, 20 octobre 1894.

Merklen. — *De l'anurie.* Th. Paris, 1881.

Meyer. — Etude sur la pathogénie de l'urémie. *Arch. Phys.*, 1893.

— Faits relatifs à la sécrétion interne du rein. *Arch. Phys.*, 1894.

Moïs. — Valeur thérapeutique des injections d'extrait rénal. *La Clinica Moderna*, 1er décembre 1897.

Mori. — Valeur thérapeutique des injections de suc rénal. *La Clin. Méd. ital.*, février 1898, p. 127.

Pagano. — L'action toxique de la lymphe et du sang. *Arch. ital. Biol.*, XXII, 1895, p. 108.

Pfeffer. — *Osmotische Untersuchungen.* Leipzig, 1877.

Picard. — *De la présence de l'urée dans le sang.* Th. Strasbourg, 1856.

Pouchet. — *Contrib. à la connaissance des matières extractives de l'urine.* Th. Paris, 1886.

Quinquaud. — *De l'urée.* Paris, 1897.

Rayer. — *Traité des maladies des reins.* Paris, 1840.

Rendu. — *Etude comparative des néphrites chroniques.* Th. Agrég. Paris, 1878.

Richet et Moutard-Martin. — Rech. expér. sur la polyurie. *Arch. Phys.*, 1881.

Roger. — La toxicité du sérum. *Pr. médic.*, 1895, p. 209.

— Injections de suc rénal. *Soc. Biol.*, 31 octobre 1891.

Roques de Fursac et Dufour. — Note sur l'élimination polycyclique du bleu de méthylène par rapport à la masse des produits solubles de l'urine. *Soc. Anat.*, 6 mai 1898.

Rouma. — *Contr. à l'étude de la toxicité du sérum sanguin normal et patholog.* Th. Toulouse, 1898.

Rummo et Bordoni. — Tossicita del siero di sangue. *Rif. med.*, oct. 1889.

Siredey et Decaudin. — Néphrite interstitielle ; Urémie. *Soc. Anat.*, 4 mai 1877.

Surmont. — Toxicité urinaire dans les maladies du foie. *Arch. gén. méd.*, 1892.

Tarnier et Chambrelent. — De la toxicité du sérum sanguin chez les femmes atteintes d'éclampsie puerpérale. *Ann. gynéc.*, 1892, t. 38, p. 321.

Teissier et Frenkel. — Action physiologique des injections d'extrait glycériné de substances rénales chez les malades atteints d'albuminurie. *Arch. phys.*, janvier 1898.

Teissier et Roque. — Nouv. rech. sur la toxicité des urines albumineuses. *C. R. Acad. Sc.*, 1888, p. 272.

Théaulon. — *Les conditions pathogéniques de l'œdème et sa physiologie pathologique.* Th. Lyon, 1896.

Tigerstedt et Bergmann. — Anal. in. *Rev. gén. des Sciences*, 28 février 1899.

Vaquez et Bousquet. — La pression osmotique chez les êtres vivants. *Pr. méd.*, 6 avril 1899.

Voisin et Hauser. — Rem. sur l'élimination rénale du bleu de méthylène. *Gaz. hebd.*, 20 mai 1897.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 7

PREMIÈRE PARTIE. — **Exposé de la méthode** 15

CHAPITRE I. — *Modes d'exploration des fonctions rénales* 15

CHAPITRE II. — *Exposé de notre technique* 24

I. — Recherche de la toxicité du sérum et des urines. 24
II. — Analyse chimique des urines 27
III. — Epreuve du bleu de méthylène 30

DEUXIÈME PARTIE. — **Exposé analytique de nos recherches** 35

Résumé des observations 36

CHAPITRE I. — *Modes d'élimination des poisons de l'organisme.* . 48
CHAPITRE II. — *Modes d'élimination des principes de l'urine.* . . 58
CHAPITRE III. — *Modes d'élimination du bleu de méthylène.* . . . 70

Résumé synthétique des résultats analysés 77

TROISIÈME PARTIE. — **Physiologie pathologique des néphrites chroniques.** 81

CHAPITRE I. — *Analyse clinique de nos observations. Essai de classification naturelle des néphrites chroniques.* 81

Historique. 82
Définition clinique de la théorie dualiste. 85
Symptomatologie 86
Evolution 88
Discussion des arguments développés par les adversaires de la théorie dualiste 93
Confirmation de la théorie dualiste par la physiologie pathologique. 95

Historique et discussion 96
La fonction rénale dans la néphrite parenchymateuse. 102
La fonction rénale dans la néphrite interstitielle . . . 103
Rapports et dépendance des manifestations cliniques et des phénomènes physiologiques 105

Chapitre II. — *De l'urémie et de l'insuffisance rénale* 111

Rapports des manifestations dites urémiques et de la perméabilité rénale 114
Rapports de l'auto-intoxication urémique et de la toxicité du sérum 118
De la sécrétion interne du rein 121
Dissociation clinique et pathogénique de l'insuffisance rénale 125

Chapitre III. — *Conséquences pratiques de ces recherches.* 138

Conclusions 143

Observations 149

Index bibliographique 175

Vu :
Le Président de la thèse,
D. LANDOUZY.

Vu :
Le Doyen,
P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

Imp. J. Thevenot. Saint-Dizier (Haute-Marne).

Imp. J. THEVENOT, Saint-Dizier (Hte-Marne)